

En tverrsnittsstudie av langtidseffekter i arm og skulder etter behandling for brystkreft



**Mastergradsoppgave
Inger-Lise Nesvold**

Seksjon for helsefag
Institutt for sykepleievitenskap og helsefag
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
V-2007

Forord

Med avslutning av mastergradsstudiet kan jeg se tilbake på tre svært lærerike år ved Seksjon for helsefag. Det har vært et studium med mange inspirerende og gode forelesninger. Intense arbeidsperioder med gruppearbeid og skriving av oppgaver, diskusjoner i plenum og veiledning har også bidratt til en grundig innføring i både kvantitativ og kvalitativ forskningsmetode.

Høye krav til studentene ble stilt fra første dag, noe som har medført lange kvelder og mange arbeidshelger. Men har samtidig bidratt til en bratt læringskurve.

Bidrag fra Radiumhospitalets legatmidler gjorde det mulig å bli frikjøpt fra det kliniske arbeidet for å følge undervisningen og skrive deler av masteroppgaven. Jeg takker professor Anne Marit Mengshoel fra Seksjon for helsefag for viktige innspill i veiledningen av den fysioterapifaglige- og metodedelen av oppgaven. Professorene Alv A. Dahl og Sophie Dorothea Fosså ved Klinikk for langtidsstudier etter kreftbehandling, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF, fortjener en stor takk for sin hjelp hele vegen, fra planlegging av undersøkelsen til veiledning frem til avslutning av masteroppgaven. Takk også til kolleger ved Seksjon for kreftrehabilitering – fysioterapi for hjelp med forberedelser til studien og innsamling av data. Medisinsk Bibliotek har gitt rask hjelp med å skaffe litteratur.

Et mastergradsstudium ved siden av nesten full jobb er et tøft løp. Jeg gleder meg derfor til å sette punktum med innlevering av masteroppgaven. Jeg har tilegnet meg kunnskap som vil være nyttig både i den kliniske hverdagen og i prosjekt- og fagutviklingsarbeide. Utfordringen og forpliktelsen fremover blir å anvende den forskningskompetansen jeg har tilegnet meg.

Inger-Lise Nesvold
Juni 2007

Sammendrag

Hensikt

Hensikten med studien var å studere forekomst av langtidseffekter i arm/skulder hos brystkreft pasienter stadium II-IIIa som har fjernet hele brystet (Modifisert Radikal Mastectomi: RM) eller gjort brystbevarende kirurgi (Breast-Conserving Therapy:BCT). I tillegg har alle fjernet lymfeknuter i axillen. Alle pasientene fikk postoperativt lokoregional stråleterapi med eller uten kjemoterapi og hormonbehandling som tilleggsbehandling.

Materiale og metode

Etter median observasjonstid på 47 måneder (range 32-87) etter det kirurgiske inngrepet, ble 266 kvinner (RM: n=189, BCT: n=77) undersøkt på poliklinikken med hensyn til arm/skulderfunksjon og lymfødem. Det ble gjort en undersøkelse av bevegelighet i arm/skulder med goniometer. For å kartlegge lymfødem i armen ble det brukt en metode hvor flere omkretsmål av armene ble omregnet til volummål og sammenlignet. I tillegg ble det brukt et spørreskjema og intervju for å kartlegge langtidseffekter i arm/skulder.

Resultater

I RM gruppen hadde 20% utviklet lymfødem i armen versus 8% i BCT gruppen ($p=0,01$). I multivariat analyse var lymfødem assosiert med RM [OR 2,98(95%CI 1.16-7.67), $p=0,02$], økende antall tumorinfiltrerte lymfeknuter i axillen [OR1,14 (95%CI 1,02-1,26), $p=0,02$] og økende BMI [OR 1,11 (95%CI 1,04-1,19), $p<0,01$]. I RM gruppen hadde 18% av pasienten nedsatt fleksjon i skulder sammenlignet med 4% i BCT gruppen ($p<0,01$). Tilsammen 32% i RM gruppen rapporterte smerte i skulder i forhold til 12% i BCT gruppen ($p=0,001$). Økende observasjonstid, RM, større felt som ble bestrålt i axillen og økende BMI var significant assosiert med nedsatt arm/skulder funksjon.

Konklusjon

Arm/skulder problemer inkludert lymfødem var signifikant mer hyppig etter RM sammenlignet med BCT hos brystkreft pasienter som hadde gjort axilleglandeltoilette og fått stråleterapi. BCT bør anbefales som operasjonsmetode når forholdene ligger til rette for det.

Abstract

Purpose

The objective of this study was to assess the prevalence of adverse late effects in arm/shoulder in patients with breast cancer stage II-IIIa who had radical modified mastectomy (RM) or breast-conserving therapy (BCT) followed by loco-regional adjuvant radiotherapy with or without chemotherapy/anti-oestrogen. All patients had axillary lymph node dissection.

Material and Method

At a median of 47 months (range 32-87) post-surgery, 266 women (RM: n=189, BCT: n=77) were seen during an outpatient visit and had their arm and shoulder function and presence of lymphedema assessed by a clinical examination, interview and a questionnaire. A method of volume calculation was used to measure lymphedema.

Results

In the RM group 20% had developed arm lymphedema versus 8% in the BCT group ($p=0.01$). In multivariate analysis lymphedema was associated with RM [OR 2.98(95%CI 1.16,7.67), $p=0.02$], increasing number of malignant axillary lymph nodes [OR 1.14 (95%CI 1.02,1.26), $p=0.02$] and increasing BMI [OR 1.11 (95%CI 1.04,1.19), $p<0.01$]. In the RM group 18% had restricted range of motion in shoulder flexion compared to 4% in the BCT group ($p<0.01$). Shoulder pain was reported by 32% in the RM group opposed to 12% in the BCT group ($p=0.001$). Increasing observation time, RM, extended axillary radiation target field size and increasing BMI were significantly associated with impaired arm/shoulder function.

Conclusion

Arm/shoulder problems including lymphedema were significantly more common after RM compared to BCT in irradiated breast cancer patients who have undergone axillary lymph node dissection. BCT should be encouraged when appropriate to ensure a low prevalence of arm/shoulder morbidity and lymphedema.

Key words: arm function; arm morbidity; breast cancer; breast-conserving therapy; lymphedema; mastectomy; radiotherapy; shoulder function

Innhold

FORORD

SAMMENDRAG

ABSTRACT

OVERSIKT OVER TABELLER OG VEDLEGG

LISTE MED FORKORTELSER OG BEGREPSAVKLARINGER

1	INNLEDNING	8
1.1	Bakgrunn for valg av tema og problemstillinger.....	8
1.2	Formålet med undersøkelsen.....	9
2	TEORETISK BAKGRUNN	10
2.1	Hva er kreft?.....	10
2.1.1	Forskjellige risikofaktorer.....	10
2.1.2	Forekomst.....	11
2.1.3	Prognose.....	11
2.1.4	Behandling av kreft.....	12
2.2	Brystkreft.....	12
2.3	Kartlegging og behandling av brystkreft.....	13
2.3.1	Kirurgi.....	13
2.3.2	Stråleterapi.....	14
2.4	Langtidseffekter av kirurgi og stråleterapi.....	15
2.4.1	Arm/skulderplager.....	15
2.4.2	Lymfesystemet og lymfødem.....	16
3	MÅLING AV ARM/SKULDER FUNKSJON OG LYMFØDEM	18
3.1	Design, utvalg og metodeteori	18
3.1.1	Design.....	18
3.1.2	Pasientutvalget.....	19
3.1.3	Reliabilitet.....	20
3.2	Måleinstrumentene.....	21
3.2.1	Valg av spørreskjema.....	21

3.2.2	Bruk av spørreskjemaet.....	22
3.2.3	Strukturert intervju.....	23
3.2.4	Valg av måleinstrument for å kartlegge arm/skulder funksjon.....	23
3.2.5	Undersøkelse av bevegelsesutslag i skulder med goniometer.....	25
3.2.6	Metodiske overveielser for å måle lymfødem.....	25
3.2.7	Anvendt målemetode for å måle lymfødem.....	27
4	ETISKE OVERVEIELSER.....	28
5	ARTIKKEL.....	29
5.1	Introduction.....	29
5.2	Material and methods.....	30
5.2.1	Patient sampling.....	30
5.2.2	Treatment modalities.....	30
5.2.3	Arm/shoulder morbidity.....	31
5.2.4	Statistical analysis.....	32
5.2.5	Ethical considerations.....	32
5.3	Results.....	32
5.3.1	Lymphedema.....	33
5.3.2	Impaired arm/shoulder function by clinical examination.....	34
5.3.3	Arm and shoulder symptoms in the questionnaire.....	34
5.4	Discussion.....	35
5.5	References.....	38
5.6	Tables I – V.....	40
6	VEDLEGG.....	45
7	KILDELISTE.....	55

Oversikt over tabeller og vedlegg

Tabeller

Tabell I: Patient and Treatment Characteristics in the Surgery Groups

Tabell II: Lymphedema, impaired shoulder function and other symptoms in the Surgery Groups

Tabell III: Logistic regression analysis with lymphedema as dependent variable in relation to relevant variables

Tabell IV: Logistic regression analysis of impaired shoulder function as dependent variable in relation to relevant variables

Tabell V: Symptoms related to difference in axillary radiotherapy

Vedlegg

Vedlegg 1: Spørreskjema (Engelsk utgave)

Vedlegg 2: Spørreskjema (Norsk utgave)

Vedlegg 3: Skjema for undersøkelse av bevegelsesutslag skulder

Vedlegg 4: Instruksjon i måltaging og palpasjon

Vedlegg 5: Skjema for kartlegging av lymfødem

Liste med forkortelser og begrepsavklaringer

Adheranser=Sammenvoksninger i bløtvev (bindevev)

Adjuvant behandling = Tilleggsbehandling med kurativt siktemål

Axille = Armhule

Axilleglandeltoilette = Kirurgisk inngrep hvor man fjerner lymfeknuter i armhulen

Bindevev = Vev som danner sammenbindingsmateriale for kroppens vev og organer

BCT = Breast-Conserving Therapy = Brystbevarende kirurgi, kun svulsten og omliggende vev i brystet fjernes

Cellgift = Forskjellige kjemiske stoffer som primært dreper hurtigvoksende celler

Erysipelas = Rosen= Betennelsesaktig sykdom som forårsakes av bakterier som trenger inn gjennom små sår i huden

Fibrose = Sykelig bindevevsøkning/omdanning av annet vev til fast bindevev. Forårsaker fortykket, hard og uelastisk hud. Kan være en konsekvens av både det å ha lymfødem og en seneffekt av stråleterapi

KSAP = Kwans spørreskjema for armlager

Langtidseffekt: En plage som vedvarer i mer enn et år og/eller oppstår tidligst et år etter kreftbehandlingen. Plagen kan skyldes kreftbehandlingen, men kan også være relatert til kreftsykdommen i seg selv

LØ = Lymfødem = Hevelse på grunn av skade på lymfesystemet, i denne sammenheng forårsaket av behandling for brystkreft

Mastektomi = Kirurgisk fjerning av brystet

NBCG = Norsk brystcancer gruppe (se kildeliste)

Observasjonstid = Latenstid = Tid mellom det kirurgiske inngrepet og undersøkelse

Prevalens = Angir hvor stor andel av en populasjon som på et bestemt tidspunkt har en sykdom/plager

RM = Modifisert radikal mastektomi. Kirurgisk fjerning av hele brystet

RR-HF = Rikshospitalet-Radiumhospitalet Helseforetak

RR-MC = Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medical Center

RT = Radiotherapy/ stråleterapi

Svulst = Forandring i vev av knuteaktig natur, oppsvulming/hevelse

TNM = Klassifisering av utbredelse av sykdom i bryst og axille ut fra sykdomsutbredelse i

Tumor, Nodes (lymfeknuter) og Metastaser (spredning til andre deler av kroppen)

1 Innledning

1.1 Bakgrunn for valg av tema og problemstillinger

I 2002 ble Seksjon for fysioterapi invitert til å delta i en større tverrsnittsundersøkelse ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet Helseforetak (RR-HF) for å undersøke forekomst av langtidseffekter i arm/skulder hos kvinner som hadde vært til behandling for brystkreft. Studien var initiert av en gruppe forskere i samarbeid med Klinikk for langtidsstudier etter kreftbehandling. Vi vurderte invitasjonen som en anledning til systematisk kartlegging av forhold som vi var opptatt av. Å delta ville gi en mulighet til fordypning i fagfeltet med utvidelse av forståelsen av de plager som en i klinikken ser at en god del brystkreftopererte rammes av.

Foranledningen til undersøkelsen var innføring av en ny stråleterapimetode som erstattet en stråleterapimetode som var i bruk frem til 2000. Kvinnene ble frem til 2000 bestrålt med *Manuelt planlagt doseplan* (gammel metode). Bruk av denne metoden var basert på manuell innstilling av bestrålingsfeltene. I løpet av 2000 ble det innført en ny stråleterapimetode, *CT planlagt doseplan*, hvor bruk av CT (Computer Tomografi) gjør at man får en svært nøyaktig fremstilling av området som skal bestråles. Denne metoden er ressursbesparende og tar mindre tid. Begge metodene er tilleggsbehandling etter den kirurgiske behandlingen.

Fysioterapeutene ønsket primært å bruke undersøkelsen til å studere forekomst av langtidseffekter som følge av den kirurgiske behandlingen. De siste 10-15 årene har kirurgien ved brystkreft blitt mer skånsom ved at man blant annet har innført brystbevarende kirurgi (BCT).

Gruppen som skulle undersøkes for langtidseffekter etter stråleterapi besto av pasienter som hadde gjort BCT og de som hadde fjernet hele brystet, modifisert radikal mastectomi (RM); (se 5.2.1 og 5.2.2 for nærmere beskrivelse). I tillegg hadde alle fjernet lymfeknuter i armhulen (axilleglandeltoilette). I og med at BCT er en relativt ny operasjonsmetode i Norge, mangler vi nasjonale studier som viser forekomst av plager i arm/skulder. Vi vet heller ikke om det er mindre langtidseffekter ved bruk av BCT sammenlignet med RM. I litteraturen fant vi få sammenlignende studier av BCT og RM med hensyn på arm/skulderplager, og de studiene som var publisert viste sprikende resultater (Gerber et al. 1992; Ernst et al. 2002; Lauridsen et al. 2005; Schunemann & Willich 1997). I

en oversiktsartikkel hvor man bl.a. har sammenlignet forekomst av lymfødem etter BCT og RM, er konklusjonen at spørsmålet er uavklart, og at det bør følges opp med flere studier (Lemieux et al. 2006). (Se innledningen i artikkelen 5.1 for nærmere beskrivelse).

Kunnskap om forekomst og grad av nedsatt arm/skulderfunksjon og lymfødem vil være nyttig for både pasientene og kirurgene som ofte står overfor utfordringen å måtte velge mellom å gjøre brystbevarende eller å fjerne hele brystet. I henhold til Lov om Pasientrettigheter (Odeltings prp. nr 12, 1989-99) er man som helsepersonale pliktig til å informere pasientene om bieffekter av behandling for sykdom. Det kan i en slik sammenheng være nyttig å ha forskningsbaserte resultater fra en norsk populasjon å støtte seg til.

Generelt skiller en mellom akutte, forbigående plager som oppstår under og umiddelbart etter behandlingen og langtidseffekter. En langtidseffekt defineres som en hendelse som vedvarer i mer enn ett år og/eller som oppstår tidligst ett år etter behandlingen. En langtidseffekt kan være en følge av behandlingen, men kan også være relatert til kreftsykdommen i seg selv (Nasjonal strategi for arbeid innenfor kreftomsorgen; Rapport til Helsedepartementet 2004). I denne studien studeres langtidseffekter.

Arbeidsfordelingen var slik at legene skulle studere somatiske forhold som funksjon av hjerte og lunger samt kartlegge livskvalitet og psykologiske forhold, mens fysioterapeutene skulle undersøke arm/skulderfunksjon og lymfødem.

1.2 Formålet med undersøkelsen

Formålet med undersøkelsen av kvinner behandlet for brystkreft med BCT eller RM med etterfølgende strålebehandling var todelt:

- Å sammenligne forekomst av nedsatt arm/skulderfunksjon og lymfødem.
- Å undersøke hvilke personrelaterte, behandlings- og sykdomsrelaterte faktorer som er assosiert med plager i arm/skulder.

2 Teoretisk bakgrunn

Dette kapitlet gir bakgrunnskunnskap om kreft med fokus på brystkreft. Det gjøres rede for årsak, forekomst og risiko. Videre vil kartlegging av sykdommen, kirurgisk behandling og stråleterapi beskrives og bli satt i sammenheng med de langtidseffektene de kan være assosiert med.

2.1 Hva er kreft?

Akademiet i Lyon i Frankrike stilte spørsmål om hva kreft er i en prisoppgave utlyst i 1773 (Levitt et al. 1990). Sannsynligvis har kreft opptatt legene i mange århundre før dette. Beskrevet på en enkel måte kan man si at kreft er en ondartet svulst. En svulst er en forandring i vevet av knuteaktig natur (Universitetsforlagets Store medisinske ordbok 1998). At en svulst er ondartet betyr at cellene deler seg rask og ukontrollert, at de kan vokse inn i omgivende vev og har evnen til å spre seg til andre organer (metastaser). Vekst og spredning av ondartede svulster kan således føre til døden. Kreft har også en tendens til å gi tilbakefall etter at den primære svulsten er fjernet (recidiv). Svulstvevet kan forstyrre normale kroppsfunksjoner og gi ulike symptomer ut fra hvilke vev de vokser inn i (Hirsch et al. 1998).

Forskjellige typer kreft har forskjellige spredningsveier. Brystkreft sprer seg som oftest først til lymfeknuter i armhulen (axillen) på affisert side, mens fjernspredning kan skje til skjelett, lunge, lever, hjerne og hud (Johnston & Swanton 2006).

2.1.1 Forskjellige risikofaktorer

Det er fortsatt mange uløste forhold når det gjelder risikofaktorer og utvikling av effektiv behandling for kreft. Epidemiologer har kartlagt assosiasjoner mellom forskjellige typer kreft og genetikk og faktorer i miljøet. Eksempel på det siste er at asbest og røyking er risikofaktorer i forhold til det å få lungekreft. Risiko for å få kreft knyttes også til faktorer som stråling, miljø-forurensning, hormonelle forhold, kosthold, høy alder, arv og livsstil (Neal & Hoskin 1994). Ved arvelig kreft skjer debuten tidligere enn ved ikke arvelig kreft. Forskning innen molekylær biologi har klarlagt forandringene i genetisk materiale i kromosomene som kan føre til tap av regulering av celledeling (ibid).

2.1.2 Forekomst

I 2005 fikk 24 228 diagnosen kreft i Norge, 12 706 menn og 11 522 kvinner. Forekomsten av kreft har økt hvert år siden Kreftregisteret i Norge ble opprettet i 1953. Årsaken til dette er i første rekke befolkningsvekst generelt, økende andel av eldre (>65år) i befolkningen samt økt diagnostisk aktivitet. Økningen reflekterer imidlertid også en reell økning i noen kreftformer som tarmkreft og lungekreft. I Norge er prostatakreft med 3631 nye tilfeller i 2005 den hyppigste kreftformen for menn, fulgt av colo-rectal kreft (1727) og lungekreft (1347). Blant kvinner dominerer brystkreft med 2780 tilfeller i 2005 med colo-rectal som nummer to med 1721 nye tilfeller. Lungekreft er raskt stigende blant kvinner med 905 nye tilfeller i 2005 (Cancer in Norway 2005; 2006).

2.1.3 Prognose

Overlevelse er generelt relatert til type kreft, hvor tidlig diagnosen stilles og dermed omfang av sykdom og effektiviteten av behandlingen. Overlevelseshraten har blitt bedret de siste årene for flere typer kreft på grunn av bedret diagnostikk og behandling. Screening for forskjellige krefttyper, for eksempel livmorhalskreft, har resultert i tidligere diagnostisering og økt overlevelse (Kreft i Norge 2004).

Når spredning av kreftsykdommen oppdages i andre deler av kroppen enn der sykdommen startet, er prognosen ofte dårlig. Det kan bety at utgangen er tap av livet på kort eller lengre sikt. Enkelte krefttyper har høy prosent av helbredelse, som testikkelkreft og noen typer leukemi, selv om det er fjernspredning av sykdommen ved diagnosetidspunktet. Når det gjelder brystkreft, kan pasienten ofte helbredes hvis spredning er begrenset til lymfeknuder i axillen. Av de som får en brystkreftdiagnose lever vel 80% etter fem år. Sammenlignet med dette har pasienter med lungekreft og kreft i bukspyttkjertelen dårlig prognose med henholdsvis vel 30% og 12% som fortsatt er i live et år etter diagnosen blir stilt (Cancer in Norway 2005).

Allerede ved diagnostisering av kreftsykdom kan det ha spredt seg små ansamlinger av kreftceller til fjerntliggende områder av kroppen, det vi kaller mikrometastaser. På grunn av den mikroskopiske størrelsen er de vanskelig å oppdage. Disse kan lagres i vevet i mange år før de starter å vokse igjen (Hirsch et al. 1998). Brystkreft er lumsk på denne måten, og kan derfor dukke opp igjen mange år etter at pasienten er ansett som helbredet.

På denne bakgrunn er det viktig at den primære behandlingen er omfattende nok til å fjerne alle kreftceller i kroppen.

2.1.4 Behandling av kreft

Behandlingen av kreft består ofte av både lokal og systemisk behandling. Lokal behandling er kirurgi og stråleterapi, hvor man fjerner svulsten og dreper eventuelle kreftceller i nærområdet der svulsten er lokalisert. Systemisk behandling er cellegift og hormonbehandling som virker i hele kroppen. Kreftbehandlingen kan gi plager på lang sikt som for eksempel tap av/reduksjon av fysiske funksjoner, smerter, kronisk tretthet, angst og depresjon, infertilitet eller forandret utseende. I tillegg kan man få forbigående plager med blant annet kvalme, diaré, utmattelse, svært lave blodverdier, håravfall, hudplager og problemer med næringsinntak (Reitan & Schjølberg 2004).

I og med at kreftbehandlingen kan gi alvorlige bivirkninger på både kort og lang sikt, vurderes det kontinuerlig hvilken behandling som er nødvendig for å sikre høyest mulig overlevelse og samtidig minst mulig plager. Rehabiliteringstiltak for kreftpasienter har etter hvert blitt et viktig tema i den politiske og helsefaglige debatt.

2.2 Brystkreft

Å få en brystkreftdiagnose er for de fleste en sjokkartet opplevelse med trussel om tap av livet. De fleste har ikke hatt symptomer på sykdommen, og beskjed om diagnosen kommer derfor ofte uventet. Mange engster seg for behandlingen som kan være omfattende og ha alvorlige konsekvenser. Det å fjerne brystet, som brystkreft ofte innebærer, er også vanskelig for mange. Sykdommen, med alt den innebærer, får fysiske og ofte psykososiale konsekvenser som kan være vanskelig både å akseptere og håndtere (Reitan & Schjølberg 2004). En del av disse kvinnene kommer ikke tilbake i yrkeslivet (Kåresen & Langmark, 2000).

I dag regner en med at en av 10 norske kvinner vil få brystkreft i løpet av livet. En konsekvens av screening for brystkreft er at flere blir diagnostisert på et tidlig tidspunkt med små svulster og blir kurert for sykdommen (Leitch 2002).

Det er mye som er uklart hva gjelder risiko for å få brystkreft. Men man regner med at 10% av brystkreftdiagnosene skyldes genfeil (Antoniou et al. 2003). (Lund et al. 2007). Å få barn før man er 30 år, amming og økende antall barn minsker risikoen. Hormonelle faktorer, som bruk av østrogen etter overgangsalderen, er vist å gi økt forekomst av brystkreft. Sykdommen er mest utbredt i Vesten, mens japanske kvinner har lavest forekomst, selv om

deres risiko blir tilsvarende den for amerikanske kvinner ved emigrasjon til USA. Dette tilsier at også miljøfaktorer er forbundet med risiko for å få sykdommen (Brinton et al. 2002).

2.3 Kartlegging og behandling av brystkreft

Kirurgi er den viktigste behandlingen ved brystkreft og den har to siktemål: 1) Fjerne all sykdom i brystet og eventuelt lymfeknuter i armhulen. 2) Kartlegge type tumor og sykdomsutbredelse gjennom undersøkelse av vevet som er fjernet.

Faren for tilbakefall ved brystkreft gjør at mange pasienter i tillegg til lokal behandling med kirurgi også får tilleggsbehandling. Det kan dreie seg om stråleterapi og/eller systemisk behandling med cellegift og hormonbehandling. Bakgrunnen for å gi tilleggsbehandling er behovet for å drepe eventuelle gjenværende kreftceller i kroppen. Hvis man etter operasjonen ikke finner sykdom i axille og i ytterkantene av preparatet fra brystet/del av brystet som er fjernet, skal det ikke gis tilleggsbehandling (adjuvant behandling) hvis tumor klassifiseres som grad I (minst aggressiv). Alle andre skal ha en eller annen form for tilleggsbehandling, som oftest strålebehandling og/eller cellegift. Pasientene som behandles med BCT, skal alltid ha stråleterapi av brystet som tilleggsbehandling (NBCG's retningslinjer 2007).

Hvis det, ut fra bestemte retningslinjer, konkluderes med at det er en viss risiko for at sykdommen kan ha spredt seg via blod eller lymfebanen, selv om spredning ikke er påvist, skal det gis et tilbud om tilleggsbehandling (ibid). En har ikke mulighet til å plukke ut de individuelle pasientene som har behov for tilleggsbehandling. Man må derfor regne med at det sannsynligvis er en viss "overbehandling" med stråleterapi og cellegift (Reitan & Schjølberg 2004 s.322-323). Ved indikasjon for å gi tilleggsbehandling, er sjansen for varig helbredelse større om pasientene går med på denne behandlingen (Hirsch 1998).

Behandlingsforløpet kan bli langvarig med bruk av kirurgi samt cellegift før eller etter det kirurgiske inngrepet, stråleterapi og kanskje hormonterapi over flere år. Risikoen øker for å utvikle langtidseffekter av behandlingen med mer omfattende behandling (Johansen et al. 2000).

I denne oppgaven ser vi på langtidseffekter av kirurgi og stråleterapi, derfor vil disse behandlingsmodalitetene bli beskrevet nærmere.

2.3.1 Kirurgi

Før en beslutter hvilken type kirurgi som skal velges, forsøker en å få oversikt over sykdommens utbredelse i brystet, og om det er spredning til axillen.

Alvorlighetsgraden av sykdommen, og dermed behandlingsopplegget er forskjellig for svulster med diameter $\leq 5\text{cm}$ (pT1-pT2) og de med diameter $>5\text{cm}$ (pT3-pT4). (TNM-klassifikasjon 2002, Sugg & Donegan 2002; NBCG's retningslinjer 2006). Av og til må svulsten skrumpes med cellegiftbehandling før den kirurgiske behandlingen. Ellers er kirurgisk behandling nesten alltid primærbehandling ved brystkreft.

Den vanlige operasjonsmetoden for brystkreftpasienter har siden slutten av 1970-årene vært RM. Man fjerner da hele brystet og hinnen (fascien) over pectoralismuskulaturen mens selve muskelbuken spares (Kåresen & Wist 2000). I Norge ble BCT først en vanlig behandlingsmetode på slutten av 90-tallet. Ved denne metoden fjernes kun svulsten og noe vev rundt denne (se Treatment modalities 5.2.2). BCT gjøres helst på pasienter med svulster med diameter $\leq 5\text{cm}$ (Donegan & Spratt 2002 s 481-83).

Fjerning av lymfeknuter og fettvev i axillen, axilleglandeltoilette, gjøres opp til nivå ved festet for pectoralis minor muskelen. Lymfeårer blir også skåret over. I etterkant dannes det arrvev som kan skade lymfeårer i området.

I årene etter at vår pasientgruppe fikk behandling, har det blitt tatt i bruk en ny metode, såkalt Vaktpost-lymfeknuteteknikk (sentinel node). Da fjerner man kun to-tre lymfeknuter i axillen i innledningen av det kirurgiske inngrepet. Disse lymfeknutene undersøkes så for eventuelle ondartede celler. Hvis man ikke finner kreftceller i frysesnittet, utvides ikke inngrepet til et axilleglandeltoilette. Denne teknikken har ført til at færre kvinner nå får utført et axilleglandeltoilette enn tidligere (Mansel et al. 2006).

2.3.2 Stråleterapi

Stråleterapi har blitt en av de viktigste behandlingsformene for kreftpasienter. WHO anslår at opp mot 50% av alle kreftpasienter vil ha behov for stråleterapi i løpet av sykdomsforløpet. Stråleterapi gis som kurativ behandling, men også som palliativ behandling for å lindre plager og forlenge levetiden (Kåresen & Wist 2000).

Hovedhensikten med kurativ stråleterapi er å sikre lokoregional kontroll over sykdommen, det vil si å destruere alt kreftvev i et definert område lokalisert rundt primærtumor og lymfeknutestasjoner i området. Samtidig skal man forsøke å bevare normal funksjon i friskt vev. Men man kan ikke unngå å bestråle friskt vev ved denne behandlingsmetoden.

Stråleterapien forårsaker skade i DNA molekylet i cellene (Burstein & Winer 2000) og skaden fører til tap av evne til reparasjon på cellenivå hos kreftcellene. Friske celler har større evne til å reparere seg enn kreftcellene og er også mer resistente mot strålebehandlingen.

Dermed er det først og fremst kreftcellene som ødelegges. Det oppstår likevel, i varierende

grad, skade på friskt vev. I tillegg til tap av evne til reparasjon på cellenivå kan også blodårer i bestrålt område skades (Hirsch et al. 1998). Langtidseffekter i forbindelse med stråleterapi oppstår gjerne i vev som har langsom celleomsetning som kjertelvev og bindevev (Burstein & Winer 2000).

Stråleterapi, som tilleggsbehandling etter kirurgisk behandling for brystkreft, gis hovedsaklig til pasienter hvor det kirurgiske inngrepet viste spredning til lymfeknuter i axillen eller hvor det var for knapp avstand mellom svulst og brystvegg. Denne gruppen har økt risiko for å få tilbakefall av sykdommen og får derfor tilbud om tilleggsbehandling med stråleterapi (NBCG 2007). Pasientene får da, etter at arrvevet er grodd, 25 behandlinger i løpet av 5 uker mot brystvegg/operert bryst og lymfeknutestasjoner, inkludert axille, som drenerer brystet på samme side som svulsten satt. Alle pasientene i vår studie fikk slik behandling (se også 5.2.2).

Betydningen av denne lokoregionale stråleterapi for økt overlevelse og redusere tilbakefall ved brystkreft er godt dokumentert (Overgaard et al. 1997), men også omdiskutert på grunn av den økte faren for langtidseffekter i arm og skulderområdet (Johansen et al. 2000; Powell et al. 2003). Tilsynelatende små forandringer i stråleterapimetode kan ha store konsekvenser for utvikling av plager på lang sikt (Bentzen et al. 1989). For å gi best mulig behandlingseffekt med minst mulige langtidseffekter, krever stråleterapi derfor nøye beregning og planlegging av dosering og område som skal behandles

I og med at pasientene i vår studie fikk både kirurgisk behandling og stråleterapi som tilleggsbehandling, er våre funn en konsekvens av begge behandlingsmodaliteter. Det var ingen antagelser om at den nye metoden, CT doseplanlagt metode, skulle gi økte langtidseffekter (Se også 5.2.2).

2.4 Langtidseffekter av kirurgi og strålebehandling

I det følgende presenteres arm/skulderplager og kronisk lymfødem som utgjør de to primære hovedvariablene som skal studeres.

2.4.1 Arm/skulderplager

Den kirurgiske behandlingen alene kan gi varige plager i brystvegg, arm og skulder. Når man fjerner hele brystet og gjør et axilleglandeltoilette, får pasienten et relativt langt arr fra mediale del av brystveggen og opp mot armhulen. Sammenvoksninger (adheranser) av

hud/underhud til underliggende muskulatur/vev i arrområdet i brystvegg og armhule etter operasjonen, er lite omtalt i litteraturen, men sees ikke sjelden i klinikken. Fenomenet sees i blant kort tid etter operasjonen og bemerkes av pasienten som en stramhet i brystveggen og i armhulen. Redusert kraft og nummenhet i operert sides arm rapporteres også av pasientene etter det kirurgiske inngrepet.

Fibrose er en kjent langtidseffekt i bløtvev etter strålebehandling. Dette skyldes skadene i vevet som tidligere omtalt. Fibrotisk vev kjennetegnes av en omdanning av det opprinnelige vevet til fast bindevev eller en sykkelig økning av bindevevet. Dette forårsaker at vevet blir hardt, uelastisk og får en fortykket konsistens (Lindskog 1998). Dette kan i større eller mindre grad forårsake stivhet og smerte i skulder/arm med nedsatt bevegelighet (Bentzen 1989). Plagene kan oppstå mange år etter avsluttet behandling, er irreversible og kan progrediere over tid (Burstein & Winer 2000). Latenstid, det vil si beregnet tid fra stråleterapi til senplagene manifesterer seg, er forskjellig for ulike typer vev. I en studie av Bentzen et al. (1989) ble latenstiden beregnet til 3,9 år (95%CI 3.1-4.6) før 90% av skader i bløtvev i skulderområdet viste seg.

I tillegg øker risikoen for langtidseffekter som sees etter kirurgien ved behandling med stråleterapi (Højris et al. 2000). Det er vist at plagene kan ha konsekvenser for den enkeltes fysiske funksjon og livskvalitet (Engel & Kerr 2004).

2.4.2 Lymfesystemet og lymfødem

Lymfesystemet er et dreneringssystem som sørger for at kroppen blir kvitt uønsket materiale og overflødig væske og fungerer også som en del av kroppens immunsystem. Gjennom et finmasket årenett føres lymfevæske som inneholder store molekyler (proteiner) som avfallsstoffer og lymfocytter, fra forskjellige deler av kroppen tilbake til blodbanen. Lymfeårene består av mange kapillærer og større kollateraler. Årene har et klaffesystem som sørger for at drenasjen av lymfevæsken beveger seg i riktig retning. De store lymfeårene har også muskler i åreveggen som ved sammentrekninger av åreveggen driver lymfevæsken fremover (Engeseth & Petlund 2000). Lymfevæske fra armen dreneres gjennom lymfeknutestasjoner i axillen.

Lymfødem i armen oppstår når lymfesystemets transportkapasitet i axillen er redusert i den grad at det forårsaker opphopning av proteinrik væske som gir hevelse i armen (Mortimer 1998). En mener at utviklingen av lymfødem også kan knyttes til svikt i klaffesystemet og muskelcellene i lymfeårene, som en konsekvens av trykkøkningen i årene. Det kirurgiske inngrepet i axillen, hvor det fjernes lymfeknuter og lymfeårer skades, fører hos noen til en

overbelastning av lymfesystemet med lymfødem i armen til følge (Roddie 1990). Lymfødem kan også forårsakes av omfattende tumorvekst rundt sentrale lymfeårer ved langt kommet sykdom (Engeseth & Petlund 2000).

Stråleterapi til lymfeknutene i axillen etter det kirurgiske inngrepet, gir arrdannelse i vevet, som kan ødelegge lymfekarillærer i området. En konsekvens av dette kan være at lymfedrenasjen fra armen nedsettes ytterligere. Stråleterapi alene gir ikke lymfødem, men som tilleggsbehandling etter kirurgisk behandling øker risikoen for og omfanget av langtidseffekter, inkludert lymfødem (Johansen et al. 2000; Powell et al. 2002). Et krefrelatert lymfødem kalles sekundært lymfødem til forskjell fra et primært lymfødem, som er genetisk betinget (Engeseth & Petlund 2000).

Et lymfødem er oftest en kronisk tilstand som kan gi mye plager. Det kan gi smerter og sprengfølelse i affisert område og innskrenket bevegelse i omkringliggende ledd. Huden blir mer utsatt for betennelse, erysipelas, som igjen kan øke hevelsen. Den økte konsentrasjonen av proteinrik væske fører ofte til at vevet i området blir fibrotisk og dermed forandrer vevet konsistens og blir hardt og uelastisk (ibid). Utseendemessig kan det også oppleves belastende å ha lymfødem.

Oftest er det nødvendig med tiltak som kompresjonstrømpe/hanske, bandasjering og fysikalsk behandling med manuell lymfedrenasje. Flere studier viser at lymfødem gir problemer med bruk av armen i daglige aktiviteter og redusert livskvalitet (Kwan et al. 2002; Engel et al. 2003).

Noen har større toleranse for kreftbehandlingen enn andre og unngår plager, uten at man kan forklare hvorfor det er slik.

3 Måling av arm/skulder funksjon og lymfødem

Sammen med utvalget danner målemetodene grunnlaget for å kunne besvare studiens problemstillinger. Det er viktig at både materialet og metodene oppfyller kravene til å gi gyldige (valide) og pålitelige (reliable) funn. Planleggingsfasen omfatter vurdering av både design, pasientutvalg, måleinstrumenter, måleprosedyrer samt logistiske forhold omkring innkalilling, koordinasjon av undersøkelser samt dataregistrering. Først presenteres design og utvalg, og så drøftes valg av måleinstrumenter for å kartlegge arm/skulderfunksjon og lymfødem. Egnethet, dekning, reliabilitet og validitet representerer de viktigste egenskapene som en må vurdere når det gjelder testenenes kvaliteter. Teori om forskningsmetode vil i størst mulig grad bli knyttet til utvalget og de forskjellige måleinstrumentene.

3.1 Design, utvalg og metodeteori

3.1.1 Design

I denne studien ble informasjonen om pasientene samlet inn bare en gang på et gitt tidspunkt, og er dermed en tverrsnittsstudie. Denne type design, hvor en ikke skal gjøre gjentatte målinger, gir en enklere metodikk som relativt lett kan standardiseres (Benestad & Laake 2004, s.260). Tverrsnittsstudier egner seg best for å studere tilstander som varer over tid, som kroniske lidelser (ibid).

At det var prevalens av langtidseffekter som skulle studeres (andelen av pasienter som har en sykdom/plage på undersøkelsestidspunktet) gjør også at en tverrsnittsstudie med en enkelt undersøkelse egner seg godt. Ulempen er at en slik undersøkelse ikke har gjentatte målinger (longitudinell undersøkelse) og dermed ikke kan si noe direkte om årsakssammenhenger men bare om assosiasjoner.

Når en skal studere langtidseffekter i en tverrsnittsundersøkelse, blir det viktig å ta hensyn til tidspunktet for undersøkelsen i planlegging av studien. Latenstid i forhold til manifestasjon av senplager etter stråleterapi er tidligere omtalt (2.4.1). En median observasjonstid på 47 måneder ble vurdert som tilstrekkelig for at slike effekter kunne ha utviklet seg hos de fleste pasienter. Hvis pasientene blir undersøkt før det har gått nærmere fire år etter behandlingsstart, vil en ikke få valide data om de aktuelle langtidseffektene i bløtvev.

Når det gjelder debut av lymfødem, indikerer mange studier at lymfødem utvikler seg i løpet av de første to-tre årene etter det kirurgiske inngrepet (Kiel et al. 1996; Shunemann & Willich 1997). Observasjonstiden ble derfor vurdert til å være lang nok i forhold til utviklingen av lymfødem.

3.1.2 Pasientutvalget

I denne studien var det viktig å sikre at pasientene som ble invitert, var representative for de behandlingsvariablene vi ville studere.

I metodedelen i artikkelen ser en at utvalget som ble invitert til å delta i studien, består av alle pasienter som ble strålebehandlet ved RR-HF ut fra gitte inklusjonskriterier (5.2.1). Før stråleterapien var pasientene operert på forskjellige lokalsykehus på Østlandet og Sørlandet for brystkreft med spredning til lymfeknuter i axillen. Utvalget har derfor stor geografisk spredning og er behandlet på mange ulike sykehus. Ved denne utvalgsmetoden unngår vi seleksjonsskjevhet som eventuelt kunne tilskrives en spesiell kirurgisk praksis knyttet til et sykehus.

Et generelt prinsipp er at jo større og mer representativt utvalget er, jo bedre er grunnlaget for å generalisere funnene til en større gruppe (Domholdt 2000). Vi kunne ha ønsket oss et større antall i gruppen med de som har gjort BCT, men så allikevel på antallet som tilstrekkelig til å kunne trekke holdbare konklusjoner.

Enkelte av inklusjonskriteriene utelukket pasienter som kunne være kilde til informasjonsskjevhet. Når en f.eks. ekskluderte pasienter med tilbakefall av sykdommen, er det fordi metastaser i seg selv også kan utløse plagene som skulle studeres og dermed vil svekke validiteten av målingene (5.2.1). På samme grunnlag ble pasienter med annen sykdom som kunne affiserte arm/skulder funksjon ekskludert fra undersøkelsen av bevegelsesutslag.

I kreftforskning kan det også være viktig å se på homogeniteten i utvalget med hensyn til sykdomsstadium. For å gjøre materialet mer homogent, ble pasienter med kreftsvulst $\geq 5\text{cm}$ (pT3-pT4) ekskludert fra undersøkelsen. Ingen av disse hadde gjort BCT og fikk noe annerledes tilleggsbehandling enn pasientene i lavere pT kategori. Dette medførte dermed at kirurgigruppene, som skulle sammenlignes, ble mer lik med hensyn til behandling og sykdomsutbredelse.

Ekstern validitet er gjort rede for i en frafallsanalyse (5.3). Den viste at utvalget som møtte til undersøkelse (75%) ikke var signifikant forskjellig fra utvalget som ble invitert med hensyn til demografiske forhold, sykdomsstadium eller type kirurgisk behandling. Det betyr at det ikke synes å være skjevhet i materialet ut fra de variablene vi hadde registrert. Alle

pasientene fulgte NBCG's kriterier for behandling av sykdommen. Samlet sett vil vi dermed kunne si at materialet er representativt for kvinner med brystkreft med stadium II – IIIA som er behandlet med BCT eller RM og strålebehandlet ved Kreftklinikken R-R HF i tiden 1998-2002.

3.1.3 Reliabilitet

Grimen og Ingstad sier i beskrivelse av kvalitativ forskning at reliabilitet gjelder spørsmålet om hvor nøyaktig forskningens arbeidsoperasjoner er utført (Benestad & Laake 2004, s.288). Jeg mener at dette utsagnet også beskriver reliabilitetsbegrepet i kvantitativ forskning. Utsagnet sier noe om reproduserbarheten av forskningen. Høy grad av reliabilitet oppnås når det er liten variasjon mellom gjentatte målinger. Grad av målefeil sier noe om reliabiliteten eller konsistensen av målingene som gjøres.

Det vil alltid være en viss variasjon av resultat fra en måling til en annen (intrareliabilitet). Reliabilitet knyttet til testpersonene er vanligvis knyttet til målinger gjort på forskjellige tidspunkt (Domholdt 2000). I denne studien er det viktig at måleprosedyrene utføres likt på begge armer, siden det er forskjeller mellom armene som skal måles. Måleprosedyren må være nøye beskrevet slik at den kan bli utført på samme måte hos hver pasient. At de som utfører testene har erfaring med testene, vil også sikre bedre konsistens av målingene.

Variasjonen i målingene i en tverrsnittsstudie er ofte forårsaket av at det er flere forskjellige testpersoner som utfører målingene (intertester reliabilitet).

For å ivareta reliabiliteten i denne undersøkelsen gjorde vi som følger: 1) Det var hovedsakelig de samme to fysioterapeutene, begge med lang erfaring, som foretok måling av skulderbevegelighet og lymfødem 2) Detaljert arbeidsinstruks, som ble gjennomgått før inklusjon av pasienter startet, var utarbeidet for måltaging av lymfødem og bevegelsesutslag (Vedlegg 3 og 4). 3) Fysioterapeutene hadde trent på undersøkelsene sammen 4) Ved undersøkelse av de første 50-60 pasientene var det alltid to testere for å sikre samsvar i utførelsen og dermed etablere en best mulig intertester reliabilitet.

Vi mente at vi med disse tiltakene hadde etablert prosedyrer som ivaretok kravene til reliabilitet som gjelder for måleprosedyrer. Reliabiliteten av de enkelte måleinstrumentene vil bli diskutert ved presentasjon av dem.

3.2 Måleinstrumentene

I det følgende vil spørreskjema, goniometri som målemetode av arm/skulderfunksjon og volumkalkulert omkretsmål for å måle lymfødeme bli presentert. Som tidligere nevnt er validitet og reliabilitet også knyttet til egenskaper ved de instrumentene som brukes. Vurderingene som ble gjort ved valg av de tre ulike måleinstrumentene vil bli drøftet og relatert til forskjellige aspekter av validitets- og reliabilitets-begrepet. I tillegg vil det bli lagt vekt på begrunnelse for valg av instrumenter i forhold til de beskrevne plagene.

3.2.1 Valg av spørreskjema

Spørreskjema er en viktig type måleinstrument som i dag brukes i mange deler av medisinsk forskning. For å få en bred kartlegging av langtidseffekter, vurderte vi det som viktig å kartlegge pasientenes subjektive opplevelse av plager i tillegg til de kliniske måle metodene. Ved en kombinasjon av kliniske målinger og spørreskjema, vil en også kunne få et inntrykk av om det er samsvar mellom pasientens opplevelse av plager og det som avdekkes av helsepersonell i den kliniske undersøkelsen.

Det var ønskelig å bruke et spørreskjema som kartla de vanligste plagene som vi erfaringsmessig og ut fra forskning vet at brystkreftopererte kan få i arm/skulderområdet etter behandlingen. Ut fra det som allerede er beskrevet om langtidseffekter vil det si: Egen oppfattelse av stivhet, smerte og hevelse i arm og skulder. Vi ønsket også å få et inntrykk av i hvor stor grad disse plagene virket inn på dagligdagse aktiviteter og om det hadde vært behov for behandlingstiltak.

Det er få sykdomsspesifikke standardiserte spørreskjemaer for arm/skulder plager til bruk for brystkreftpasienter. Vi vurderte et diagnosespesifikt spørreskjema for brystkreft, FACT-B, som viste seg å ikke oppfylle kravene til innhold i forhold til våre problemstillinger (Brady 1997). Ingen av spørsmålene omhandler arm/skulderplager. Det samme gjaldt Lent/Soma Patient Questionnaire V6 Breast, som derfor også ble utelukket.

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 er et validert og reliabilitetstestet spørreskjema som er mye brukt til å kartlegge livskvalitet hos kreftpasienter (Aaronson et al.1993). Spørreskjemaet har et tillegg for brystkreft-pasienter med syv spørsmål som gjelder arm/skulderplager etter brystkreftbehandling. I den innledende teksten av denne delen spør man etter plager i løpet av den *siste uken*. En kan tenke seg at dette kan gi svar som ikke er relatert til langtidseffekter. Et viktig problem fra vårt ståsted er at det i spørsmålsteksten ikke er skilt mellom plager i skulder og arm. For å kartlegge følger

av strålebehandlingen vil man f.eks. se på stivhet i vevet i skulderområdet og ikke i armen. Ved bruk av QLQ-C30 brystkreftmodulen vil vi ikke få frem denne forskjellen. At forhold som daglige aktiviteter og behandlingstiltak ikke kartlegges er en annen innvending. Ut fra disse forhold anså vi at dette skjemaet ikke oppfylte våre krav til informasjon om plagene, dvs at våre krav til innholdsvaliditet av et spørreskjema ikke var oppfylt.

Et engelskspråklig skjema, Kwans spørreskjema om armproblemer (KSAP) ble derfor vurdert (vedlegg 1, engelsk utgave). Spørreskjemaet er detaljert, men allikevel begrenset i lengde. Det skiller mellom plager i arm og skulder og kartlegger alle de aktuelle symptomene som er nevnt ovenfor, noe vi ønsket å kartlegge. KSAP oppfylte dermed kravene til innholdsvaliditet. Det spørres også om forskjellig bruk av armen i daglige aktiviteter, noe vi anså som viktig. Data fra den delen av KSAP ble ikke brukt i artikkelen og vil derfor ikke bli drøftet nærmere her. Det samme gjelder siste del av KSAP som omhandler behandlingstiltak og som vi mente ga uklar informasjon.

Det ble vurdert som positivt at KSAP hadde entydige, enkle og konkrete spørsmål som var greie å forstå. Ordlyden i spørsmålene var svært lik den i EORTC QLQ-C30. Vi mener at spørreskjemaet ut fra dette reflekterer de variablene vi ønsker å måle, nemlig pasientens oppfattelse av stivhet, smerte og hevelse i arm og skulder. Dermed oppfyller KSAP også kravene til begrepsvaliditet.

Skåringen virket også grei med en Likert-skala, som er en vanlig måte å skåre på for spørreskjemaer. En skala fra 1(ingen plager) til 5 (mye hevelse/svært stiv) burde være sensitiv nok til å differensiere mellom plager av forskjellig grad.

Vi vurderte det slik at spørsmålene var konkrete og entydige, og derfor relativt lett å oversette fra engelsk til norsk. KSAP var validert i forhold til EORTC QLQ-C30. Som en ser i ingressen til spørreskjemaet, er det utviklet til bruk for pasienter behandlet for brystkreft. Fokus er kartlegging av plager over tid (Kwan 2002). Det er ukjent om KSAP er reliabilitetstestet. Ut fra den vurderingen som er beskrevet valgte vi allikevel å bruke KSAP for selvskåring av arm/skulderplager uten egen testing av reliabilitet.

3.2.2 Bruk av spørreskjemaet

KSAP var utviklet av en gruppe forskere/klinikere med lang erfaring med brystkreftpasienter ved et stort kreftsenter i Canada (The British Columbia Cancer Agency) (Kwan et al. 2002). Det ble innhentet tillatelse til å oversette og bruke KSAP fra Kwan og skjemaet ble deretter oversatt fra engelsk til norsk, frem og tilbake tre ganger ved hjelp av en bilingual engelskspråklig helsearbeider som hadde erfaring med oversettelse. Deretter testet vi ut KSAP

på pasienter og kolleger med hensyn til relevans og forståelighet. Ut fra tilbakemeldingene konkluderte vi med at spørsmålene og svarkategoriene var identiske i innhold på norsk og engelsk og at spørsmålene var adekvate og meningsfulle for pasientgruppen.

Spørreskjemaet (vedlegg 2, norsk utgave) ble fylt ut av pasientene når de kom til poliklinikken, dvs før den kliniske undersøkelsen hos fysioterapeutene.

Vi dikotomiserte svarkategoriene på KSAP og skåre fra 3-5 ble definert som plager (langtidseffekter). Vi brukte også KSAP som en indikator på hvor alvorlig pasienten selv opplevde den registrerte funksjonsnedsettelsen som ble registrert med goniometer i den kliniske undersøkelsen.

3.2.3 Strukturert intervju

Parallelt med den somatiske undersøkelsen ble det foretatt et strukturert intervju om forhold relatert til det man undersøkte. Ved undersøkelse av bevegelsesutslag ble pasienten spurt om å angi hvor det strammet (Vedlegg 3). Dette var viktig informasjon for å få et inntrykk av hvilke områder av det behandlede området som bidro til nedsatt bevegelighet.

Fordi vi vurderte delen som omhandlet behandlingstiltak i spørreskjemaet til å gi uklar informasjon, valgte vi å stille spørsmål om behandlingstiltak i forbindelse med den kliniske undersøkelsen. Spørsmålene om lymfødem var nedtegnet i undersøkelsesskjemaet som ble brukt og ble besvart med ja/nei, tidsangivelser eller andre enkle svarkategorier (Vedlegg 5). Vi spurte om detaljer rundt debut av lymfødem, om kvinnene brukte kompresjonsstrømpe/hanske eller andre tiltak og eventuell fysikalsk behandling. Kartlegging av behandlingstiltak, spesielt av lymfødem, var viktige fordi det ofte kan minske symptomene betydelig og dermed innvirke på resultatet av den kliniske målingen og dermed prevalensen av lymfødem. Data om behandling ble brukt sammen med omkretsmåling for å beslutte om pasienten hadde et lymfødem.

3.2.4 Valg av måleinstrument for å kartlegge arm/skulder funksjon

Ofte har en behov for å bruke flere testmetoder for å utforske det forhold en studerer.

Vi har allerede beskrevet KSAP som blant annet kartlegger nedsatt funksjon i arm/skulder. Vi anså likevel en klinisk undersøkelse som den viktigste metoden til å kartlegge nedsatt funksjon. For å måle nedsatt funksjon i arm/skulder er det naturligvis viktig å velge et måleinstrument som i størst mulig grad fremskaffer informasjon om dette.

Vi fant det nødvendig å operasjonalisere begrepet *nedsatt funksjon* for å kunne måle denne variabelen. Her blir det viktig at den operasjonelle definisjonen gjenspeiler betydningen

av variabelen som skal studeres (begrepsvaliditet). Vi valgte å definere nedsatt funksjon som *nedsatt bevegelsesutslag*. Norkin & White (2003) refererer til Tifitt som fant signifikant korrelasjon mellom grad av bevegelsesutslag i skulder og evne til å utføre ni funksjonelle aktiviteter hos 125 pasienter med skuldersymptomer. Studien indikerer at å måle bevegelsesutslag er en valid målemetode for å studere nedsatt arm/skulderfunksjon.

Det mest brukte måleinstrumentet for å kvantifisere begrensninger i bevegelsesutslag i ledd er goniometeret (Gajdosik & Bohannon 1987; Domholt 2000). Vi anser derfor at validitetskrav i forhold til målemetode er oppfylt ved bruk av et goniometer i denne sammenheng.

Å måle bevegelsesutslag med bruk av goniometer i ekstremitetene har vist å ha god reliabilitet (Norkin & White 2003). Dette er også det instrumentet som vi har lang erfaring med fra klinikken. Det var derfor naturlig å velge goniometer som måleinstrument. Når instrumentet er reliabelt, avhenger reliabiliteten av måleresultatet hovedsaklig av standardisering av måleprosedyrene (Gajdosik & Bohannon 1987). En av feilkildene er at det kan oppstå medbevegelser i både måleinstrumentet og truncus under målingen. I stedet for et vanlig goniometer brukte vi derfor en stor gradskive som var trykket på en plate og fiksert på veggen. På den måten var instrumentet ubevegelig og man eliminerte bevegelse av goniometeret som feilkilde. Gradskiven var stor nok til at den fungerte som et goniometer med lang arm. Det vil si at linjene som representerte inndeling i grader fulgte hele armens lengde. Gradskiven, som var en hel sirkel, var laget etter en modell utarbeidet av en spesialist i fysikalsk medisin ved Rikshospitalet (Brox et al. 1996). Brox og medarbeidere har gjort studier av reliabilitet av målinger med gradskiven, men de er ennå ikke publisert. Vi anså ut fra det beskrevne at instrumentet er reliabelt på linje med et vanlig goniometer.

Fra klinikken hadde vi erfaring med at pasientgruppen har problemer med å strekke armen opp (fleksjon) og å løfte armen ut til siden (abduksjon). Vi mente at måling av disse bevegelsene ville gi adekvat informasjon om grad av nedsatt funksjon i arm/skulder etter brystkreftbehandling. Måling av fleksjon og abduksjon av arm ble derfor valgt som de bevegelsesutslagene som skulle kartlegges.

Om målingene med goniometer fungerer som et diagnostisk verktøy som er sensitivt og spesifikt nok til å diagnostisere de som har plager med nedsatt funksjon er delvis avhengig av hvordan en definerer nedsatt funksjon. I denne studien tok vi utgangspunkt i svarene fra KSAP for å få et inntrykk av hvor stor bevegelsesinnskrenkning som skulle til før informantene opplevde funksjonsnedsettelse. Delvis ut fra den informasjonen definerte vi en

forskjell på 30° som nedsatt funksjon i arm/skulder. Vi konkluderte med at valgt måleinstrument kunne gi gyldige og pålitelige data.

3.2.5 Undersøkelse av bevegelsesutslag i skulder med goniometer

I og med at ikke operert side var brukt som referanse, ble det viktig at målingene ble gjort mest mulig likt på begge armer (Vedlegg 3).

Bevegelsesutslaget utgjør vinkelen som dannes mellom en vertikal linje rett ned fra axillen og humerus. Å foreta en mest mulig presis måling av aktiv fleksjon og abduksjon med goniometer ble forsøkt ivarettatt på følgende måte:

1) På forhånd hadde fysioterapeuten demonstrert og forklart hvordan kvinnen skulle bevege armen ved testingen. 2) Kvinnen satt på en regulerbar krakk i passende høyde slik at midten av skulderleddet ble sentrert i sentrum av gradskiven. I utgangsposisjon hang armen rett ned langs 0° linjen på goniometeret 3) Armen skulle beveges aktivt langs gradskiven så langt den kom i bevegelsesbanen uten kompensatoriske bevegelser ved sidebøy av truncus eller elevasjon av skulder. 4) Linjen gjennom midten av humerus var referanselinje for å måle utslaget. 4) Fysioterapeuten (testleder) skulle stå foran pasienten og observere at utførelsen ble gjort riktig. 5) Punktet på gradskiven (antall grader) som var sammenfallende med referanselinjen gjennom humerus ble skrevet ned i undersøkelsesskjemaet. Vi anga bevegelsesutslaget til nærmeste 5°.

Man vet at systematisk skjevhet, bias, kan skje i målinger selv ved såkalte objektive metoder. Når det var praktisk mulig, hadde testpersonen en undertrøye eller lignende på overkroppen for at testleder skulle være blindet for hvilken side som var behandlet. Vi mente dermed at vi i gjennomføringen av testen hadde forholdt oss til de viktigste faktorene som kan gi feilmåling ved bruk av goniometer.

3.2.6 Metodiske overveielser for å måle lymfødem

Det foreligger mange studier som ser på forekomsten av lymfødemutvikling hos kvinner behandlet for brystkreft. Tallene varierer betydelig. I en oversiktsartikkel hvor forekomst av lymfødem hos brystkreftpasienter ble studert, fant man en variasjon mellom 6-30% (Petrek & Helan 1998). Dette kan forklares ved at det ikke foreligger en internasjonal definisjon av begrepet og heller ikke en standardisert målemetode. Det har derfor vært anvendt varierende målemetoder og forskjellige kriterier for å definere hva et lymfødem er (Erickson et al. 2001). I tillegg er utvalgene som studeres ofte forskjellige med hensyn til oppfølgingstid og hvor

omfattende behandling de har fått. Disse forhold vil også innvirke på forekomsten av lymfødem (Petrek & Helan 1998).

For å undersøke armen med hensyn til lymfødem er det viktig at målemetoden er relevant for dette fenomenet og fanger opp de forskjellene man er ute etter å måle. I vår studie betyr det at metoden man bruker til å måle lymfødem med, må fungere som et diagnostisk verktøy som er sensitivt og spesifikt nok til å kunne skille ut de som har/ikke har lymfødem.

For å undersøke armen med hensyn til lymfødem er volummåling med bruk av vanntank regnet som gullstandard. Armen senkes ned i vann og man måler fortrent volum av vann. Dette gjøres på begge armer og man beregner forskjellen i mengde fortrent vann. Ut fra en definert forskjell i volum i de to armene kan man konkludere om det foreligger et lymfødem eller ikke (Karges et al. 2003). Metoden er tungvint å administrere og erstattes ofte av en eller flere omkretsmålinger på klart definerte anatomiske punkter på armene med eller uten omregning til volum av romber. I flere sammenlignende studier har det de siste årene blitt utført både volummåling med vanntank og omkretsmåling med omregning til volum på den samme gruppen brystkreftopererte kvinner (samtidig validitet). Metoden med volum beregnet ut fra omkretsmål har vist høy korrelasjon med vanntankmetoden og høy grad av reliabilitet (Karges et al. 2003; Taylor et al. 2006). Men volumtallene er noe forskjellige ved de to målemetodene og kan derfor ikke brukes om hverandre (Megens & Harris 2001).

Vi vurderte det som viktig å bruke en metode som var lett å utføre og som ikke var for tidkrevende. I og med at metoden innebærer å måle omkretsen på flere definerte punkter får man et godt bilde av både omfanget og lokalisasjonen av et eventuelt lymfødem. Dermed fanger man også i større grad opp de med hevelse i avgrensede områder av armen. Vi vurderte metoden som et brukbart diagnostisk verktøy til å kunne skille ut de som har lymfødem og valgte dermed å bruke denne metoden i vår studie (sensitivitet og spesifisitet). Lymfødem ble definert som en forskjell på $\geq 10\%$ i volum mellom de to armene (Se også 5.2.3).

I etterkant av undersøkelsen erfarte vi at enkelte pasienter med betydelig hevelse og hard konsistens i vevet ikke oppfylte det valgte kriteriet for lymfødem ($\geq 10\%$ i volum). Dette var pasienter med tydelig hevelse i en avgrenset del av armen. Flere av de brukte regelmessig kompresjonsstrømpe og hanske. Johansson et al. (2001) rapporterte at metoden med omkrets omregnet til volum ikke var sensitiv nok til å fange opp pasienter med lymfødem til en begrenset del av armen, som hånd og underarm. Dette bekreftet vår erfaring. Derfor besluttet vi at en omkretsökning på ≥ 2 cm sammenlignet med kontralateral arm på et av målepunktene også skulle gjelde som definisjon på lymfødem. I tillegg måtte de ha rapportert regelmessig

bruk av kompresjonsstrømpe og/eller annen behandling for hevelsen. Vi anså at vi ved å supplere med 2cm`s definisjonen i større grad oppfylte kravene til sensitivitet og spesifisitet.

3.2.7 Anvendt målemetode for å måle lymfødem

Med seks omkretsmål av begge armer og håndbak kartlegger man om det foreligger en forskjell som tilsier at det er et lymfødem i affisert arm. Omkretsmålene ble omregnet til volummål for 3 romber ut fra formelen for romber og summert (Megens & Harris 2001).

Målingen ble gjort sittende. Det ble tatt omkretsmål på seks definerte punkter på begge armer: Håndbak, distalt for ulnare processus styloideus, 15 cm proksimalt for ulnare processus styloideus, like over og under albuefure og 15 cm proximalt for laterale epicondyl. Vi hadde laget en arbeidsbeskrivelse med prosedyre for måltakingen. Det ble vektlagt at målebåndet ikke skulle strammes og ikke legges på skrå (Vedlegg 4 og 5). Testpersonene hadde lang erfaring med å ta omkretsmål på ekstremiteter hos lymfødempasienter.

4 Etiske overveielser

Prosjektbeskrivelsen ble først sendt til Protokollutvalget ved Kreftklinikken, RR-HF, som må godkjenne alle studier ved sykehuset. Prosjektet ble der vurdert ut fra relevans, ressursbruk og kravene til god forskning. Etter godkjenning fra Protokollutvalget ble det søkt om og gitt anbefaling fra Regional Komité for medisinsk forskningsetikk i Helseregion Sør til å gjennomføre studien. Nødvendig tillatelse fra Datatilsynet og Biobank-utvalget ble også innhentet. Det siste gjelder tillatelse til oppbevaring av blodprøver.

I invitasjonsbrevet som ble sendt til pasientene i forkant av studiestart var det vedlagt et informasjonsskriv om undersøkelsens hensikt og innhold og vedlegg om informert samtykke som skulle returneres. Det var også vedlagt seks spørreskjema som kartla både fysiske og psykiske forhold. Det ble informert om at deltagelsen var frivillig og at man kunne trekke seg uten videre forklaring. Man kunne også velge å returnere spørreskjemaene uten å si ja til den polikliniske undersøkelsen.

Ut fra tidligere erfaring vet man at kreftpasienter ofte er positivt innstilt til å få en grundig undersøkelse ved et spesialistsykehus. Samtidig er kreftpasienter en gruppe som det forskes mye på og ofte med omfattende kartlegging delvis av følsom karakter. I denne studien er kanskje spørreskjemaene det mest følsomme materialet som samles inn. Her er det viktig å vurdere nytte-effekten av spørsmålene nøye og begrense dem så godt som mulig.

Det skal alltid foretas en vurdering av risikoen deltagerne utsettes for ved å delta i en undersøkelse. Vi vurderte det slik at deltagelse ikke hadde noen risiko for å medføre skade eller spesielle ulemper for deltagerne. Det ble derfor ikke opprettet noen kontakt-telefon for deltakerne, som heller ikke fikk noen godtgjørelse for å delta. Fastlegen til pasientene fikk rapport med resultater av undersøkelsen. I forbindelse med undersøkelsen ble det gitt veiledning og informasjon om adekvate tiltak ut fra funn og behov hos den enkelte. Ved behov ble kvinnene henvist videre til legespesialist eller fysioterapeut. Med det kan man si at pasientene hadde en viss nytte av å delta på undersøkelsen.

Etterundersøkelsen var primært en kvalitetskontroll som helsevesenet plikter å gjennomføre på grunn av betraktelig bivirkningsrisiko av behandlingen. Klinikk for langtidsstudier etter kreftbehandling ved RR-HF, som nå er et nasjonalt kompetansesenter, har spesielt ansvar for denne type studier.

Data ble lagt inn i en aidentifisert database. Alle papirer fra undersøkelsen ble oppbevart i låste skap inntil de skulle makuleres etter at alle data var analysert og artikler skrevet.

5 Artikel

5.1 Introduction

Modified radical mastectomy (RM) has been the standard surgical treatment of breast cancer in Norway until the late 1990's, when breast-conserving therapy (BCT) gradually became the treatment of choice when suitable in patients with primary tumors. BCT is established as a safe surgical treatment for breast cancer [1]. The negative consequences on arm/shoulder function and occurrence of lymphedema after RM have been thoroughly described, whereas the side effects after RM compared to BCT have not been definitely clarified [2]. Concerning lymphedema, most reports have focused on the extent of axillary lymph node dissection and axillary radiotherapy as main etiological factors. In these studies of lymphedema, patients treated with RM and BCT are frequently analyzed together as one group, and thereby the separate side effect profiles of the two surgical approaches are not sufficiently identified [3, 4].

A recent study reported a relatively low prevalence of lymphedema after BCT [5], while two other studies showed no difference compared to RM [6, 7]. A review indicated that there is a decline in the prevalence of lymphedema due to more conservative treatment of the breast [8]. Moderately impaired shoulder mobility has been reported after BCT [9], and a comparative study described significantly less impaired shoulder function after BCT compared to RM [10]. Other studies have found no significant differences in such impairment between patients treated with BCT or RM [7, 11].

Variation in methods of assessment, observation time and treatment modalities have contributed to highly variable prevalence estimates in studies of lymphedema [12, 13]. To clarify the associations between different breast cancer treatment modalities and lymphedema more definitely, comparative studies with homogeneous treatment to the axilla are needed, combined with a reliable method for assessment of lymphedema.

On this background this cross-sectional study examined breast cancer patients who had undergone either BCT or RM, all with axillary dissection and locoregional adjuvant radiotherapy and most of them receiving chemotherapy/anti-oestrogen. The primary aim was to estimate the prevalence of clinically significant complications in the arm/shoulder function and the prevalence of lymphedema, and to relate these findings to the method of surgery. The secondary aim was to examine the associations of these findings to the radiotherapy technique, extent of the disease and patient related factors.

5.2 Material and Methods

5.2.1 Patient sampling

Women consecutively treated for stage II-IIIa breast cancer, between 1998 and 2002 at the Cancer Clinic, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medical Center (RR-MC) were invited to take part in a follow-up study in 2004/2005. The survey consisted of mailed questionnaires and an outpatient clinical examination.

The survey concerned patients who fulfilled the following eligibility criteria: 1) Curatively intended surgery, either RM or BCT at different hospitals, followed by radiotherapy at RR-MC to the regional lymph node stations and the chest wall/breast; 2) No evidence of relapse since primary treatment; 3) No other malignant diagnosis; 4) Age ≤ 75 years at the time of the survey. The present part of the study was restricted to patients with pT1 – pT2 disease.

5.2.2 Treatment modalities

The primary treatment consisted of RM or BCT and axillary lymph node dissection at level I-II. During RM the entire breast was removed including stripping of the pectoral fascia. BCT consisted of excision of the tumor with normal tissue margins of at least 3mm.

Post-operative adjuvant chemotherapy cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) or FEC (5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide) and/or tamoxifen were administered according to the patients' age at presentation and the hormone receptor status of the tumor.

The target volume included the breast (BCT), the chest wall (RM), the ipsilateral fossa supraclavicularis, the lymph nodes along the ipsilateral arteria mammaria interna and the ipsilateral axilla. The post-mastectomy scar was covered by a 6cm wide bolus. In case of tumor involvement of the resection margins in the mastectomy specimen, the whole chest wall was covered by a bolus.

From 1998 to 2000 radiotherapy planning was based on manual routines using a transverse thoracic contour of the individual patient. This technique required an electron beam field to cover the parasternal lymph nodes. During the phase of manual dose planning 25 fractions of 2 Gy were delivered to this region. From 2000 dose planning was introduced using the treatment planning system Helax-TMS. The beam arrangement consisted of 4 half-

beams. CT-derived transverse images enabled irradiation of the parasternal lymph nodes within the tangential target fields. The patients received 25 fractions of 2 Gy to the chest wall and the regional lymph node stations and eventually to the breast. For the last 31 patients the last two fractions were delivered only to the breast and/or the chest wall thereby excluding the lymph node regions. Patients ≤ 50 years of age who had undergone BCT, also received an electron boost of 5 fractions of 2 Gy to the tumor bed.

From October 1999 patients who had removed ≥ 10 axillary nodes without perinodal infiltration had irradiation only to the axillary apex, as opposed to those with < 10 nodes removed, who had radiotherapy to the entire axilla.

5.2.3 Arm/ shoulder morbidity

During the outpatient visit two physiotherapists with long clinical experience with breast cancer patients evaluated arm/shoulder symptoms based on a questionnaire, clinical assessment, and a structured interview.

A questionnaire, developed at the British Columbia Cancer Agency in Canada, assessed arm/shoulder function, pain, stiffness and swelling [3]. The questionnaire was translated into Norwegian using standardized procedures. Eight questions were rated on five point Likert scales. The original scores were then dichotomised: Scores of 1 and 2 as “none/mild symptoms,” and scores of 3 to 5 as “moderate/severe symptoms”. The presence of arm/shoulder symptoms were determined as scores 3 to 5.

Clinical assessment comprised measurement of flexion (forward elevation of arm) and abduction (lateral elevation of arm) of both arms by a goniometer. Patients with changes in arm function caused by other diseases were excluded from this part of the analysis. We compared the scores of self-reported stiffness in shoulder with measured range of motion in shoulder. A reduced range of motion of $\geq 30^\circ$ compared with the contra-lateral side was found to correspond with the patients’ experience of impairment (scores from 3-5 in the questionnaire) and was agreed upon as the definition of impaired shoulder function.

The women were asked to report the location of tightness when performing the test. Fibrosis or adhesions to the breast wall were assessed by palpation and scored as ‘present’ or ‘absent’.

A method of volumetric calculation using circumferential measurements was applied to assess lymphedema. This method has shown high correlation with water displacement volumetry ($r=.96$) and a high degree of reliability [14, 15]. Five circumferential measurements related to anatomic landmarks were taken starting distally to the ulnar styloid process and up

to 15cm above the lateral epicondyle. The measurements were taken on both arms and the summed volume of the truncated cones was calculated. The definition of lymphedema comprised: 1) A difference of $\geq 10\%$ in volume between the two arms; or 2) ≥ 2 cm increase of any circumference in the affected arm versus contra-lateral arm and in addition used compression garment and/or had treatment for arm edema. 3) Severe lymphedema was defined as a difference of $\geq 20\%$ in volume. The women were asked not to wear compression garment 24 hours before the examination.

Lymphedema in the affected breast was evaluated by palpation and visual estimation. Additional information of subjective arm symptoms and treatment of swelling was collected by interview.

5.2.4 Statistical analysis

Standard descriptive statistical methods were used. Categorical variables were assessed by chi-square statistics. Due to skewed distributions non-parametric tests were used to compare groups. Both continuous and ordinal variables were assessed by Mann-Whitney tests. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to explore associations between different treatment modalities, patient characteristics and different symptoms. Only independent variables which were statistically significant in the univariate analysis were included into the multivariate analysis. The strength of the associations was expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95%CI). The analyses were performed using SPSS for Windows, version 13. P-values of <0.05 were considered statistically significant, and all tests were two-tailed.

5.2.5 Ethical considerations

The study was approved by the Regional Ethical Committee of Health Region South of Norway and by the National Data Inspectorate. All patients delivered written informed consent before inclusion.

5.3 Results

A total of 415 eligible women were invited. Fifty-one patients (12%) declined the outpatient visit and 46 patients (11%) did not respond. Of the 318 attending the outpatient consultation, 49 women with more advanced cancer (T3-T4) were excluded from the present study to

obtain two more homogeneous disease groups. An attrition analysis of the 318 respondents and 97 non-respondents showed no significant differences between the groups concerning demographic, treatment and medical characteristics (data not shown).

Among the 266 patients who met the inclusion criteria of this part of the study, 189 had undergone RM and 77 BCT (Table I). The two surgical modality groups were comparable with respect to age, surgery to the axilla, axillary radiotherapy and BMI, but with significant difference as to extent of the disease. Fifty-five percent in the RM group had pT2 tumors as compared to 21% in the BCS group ($p<0.001$). The median number of malignant axillary lymph nodes identified in the RM was 2 as compared to 1 in the BCT group ($p=0.02$). In the RM group 41% had manual dose planned radiotherapy as compared to 59% CT dose planned. While in the BCT group 22% had manual dose planned and 78% had CT dose planned radiotherapy ($p=0.004$; Table I).

5.3.1 Lymphedema

A total of 44 (16%) women had arm lymphedema. In the RM group lymphedema was identified in 38 (20%) compared to 6 (8%) in the BCT group ($p=0.01$; Table II A). Nine patients had severe lymphedema ($>20\%$ increased volume) and all of them belonged to the RM group. Six patients in the BCT group had lymphedema in the affected breast. Among those with arm lymphedema, 80% reported that the edema had developed during the first post-operative year after surgery. During the second year the comparable figure was 17%. In both surgery groups the proportion of women reporting lymphedema exceeded the proportion of patients with clinically identified lymphedema. However, the statistically significant difference between the surgery groups was maintained ($p<0.01$; Table IIB).

In both the univariate and the multivariate logistic regression analyses RM, the number of malignant lymph nodes and BMI were significantly associated with lymphedema (Table III). If we excluded the 9 patients with ≥ 10 malignant lymph nodes from this part of the analysis, the association between the number of malignant lymph nodes and lymphedema was no longer significant (Data not shown).

Lymphedema was also associated with considerably impaired arm/shoulder function. Impaired abduction ($\geq 30^\circ$) was observed in 50% of those with lymphedema compared to 22% in those without lymphedema ($p<0.001$). Moderate/severe problems with use of the arm in daily activities were reported by 72% of patients with lymphedema and by 45% of those without (Data not shown). In the interview 48% of those with lymphedema complained about considerably reduced working capacity.

5.3.2 Impaired arm/shoulder function by clinical examination

Impaired flexion (by $\geq 30^\circ$ of the ipsilateral arm) was observed in 18% of the women in the RM group and 4% in the BCT group ($p < 0.01$). The corresponding proportions for impaired abduction were respectively 32% and 16% ($p = 0.02$; Table II A).

In the RM group 16% reported tightness in the chest wall when flexing the arm in contrast to 1% in the BCT group ($p = 0.001$). Fifty percent of both surgery groups reported tightness in the axilla during both flexion and abduction.

Multivariate logistic regression analysis showed that increasing BMI, increasing observation time and *decreasing* number of axillary nodes removed were significantly associated with impaired shoulder abduction (reduction of $\geq 30^\circ$) (Table IV). Increasing BMI and RM were significantly associated with impaired flexion.

Of those with radiotherapy to the entire axilla (dissection of < 10 nodes) 37% had impaired abduction, versus 20% in those with radiotherapy to the axillary apex only (dissection of ≥ 10 lymph nodes) ($p = 0.01$; Table V). There was no significant association between prevalence of lymphedema and extent of the axillary target field.

5.3.3 Arm and shoulder symptoms in the questionnaire

A total of 262 women completed the questionnaire. Significantly less symptoms were reported in the BCT group compared to the RM group, for all variables, except arm stiffness and numbness. In the RM group 56% versus 33% in the BCT group reported moderate/severe problems with arm function. A total of 48 women (26%) in the RM group and 6 (8%) in the BCT group reported shoulder stiffness ($p = 0.001$). Pain in the shoulder was reported by 32% in the RM group and 12% in the BCT group ($p = 0.001$; Table II B). We adjusted for the skewed distribution of lymphedema in the surgery groups by performing a regression analyses including lymphedema as a variable together with the variable being studied. The resulting p-values remained significant except for abduction.

Sixteen (29%) of the women with radiotherapy to the entire axilla reported moderate/severe stiffness in shoulder, versus 23 (14%) in those with radiotherapy to the axillary apex only ($p = 0.01$; Table V).

5.4 Discussion

Our study showed that 16% of the breast cancer patients had developed lymphedema. Compared to RM, significantly fewer patients treated with BCT suffered from arm/shoulder problems including lymphedema. In the RM group 20% had lymphedema and 32% impaired shoulder abduction compared to 8% with lymphedema and 16% with impaired shoulder abduction in the BCT group. The significant association between RM and lymphedema was confirmed in the multivariate regression analysis. The number of malignant lymph nodes and BMI were also associated with lymphedema, whereas impaired arm/shoulder function was associated with RM, increasing observation time, decreasing number of nodes dissected and increasing BMI.

The difference in prevalence of lymphedema between the surgery groups was an unexpected finding, as the literature has mainly emphasized the difference between treatments to the axilla as the risk factors of developing lymphedema. Since most of the studies on lymphedema focus on treatment modalities to the axilla, few studies are comparable to ours.

A recent study evaluating treatment for patients with lymphedema, complement our findings by reporting significantly less severe lymphedema among patients with BCT compared to those with RM [16]. Schünemann and Willich [17] compared patients who had undergone BCT and RM and found 7% prevalence of lymphedema in 179 patients with BCT and 19% in 2170 patients with RM. The patients had axillary dissection but no radiotherapy. Our results are in agreement with this study by showing a similar difference of lymphedema prevalence between the BCT and RM groups. However, these results and ours are in contrast to a comparative study by Gerber et al. [6] who reported a slight and non-significant increase in circumferential measurements in a BCT compared to the RM group. A more recent non-comparative study reported a prevalence of 11% lymphedema in a BCT group with treatment similar to ours [5], and Meric et al. [18] reported 18% lymphedema in a BCT group, but included patients with self-reported lymphedema. Hence, we see that the results are conflicting concerning differences in prevalence of lymphedema among patients having done BCT or RM.

In the interview some patients reported discomfort such as a feeling of swelling and heaviness in the affected arm without having any measurable difference in circumference. Such subjective experiences might partly explain the higher proportion of self-reported swelling of the arm in the questionnaire compared to measured lymphedema.

Considering that all patients had undergone both surgical treatment and radiotherapy to the axilla, we had expected a higher total prevalence of lymphedema. We observed that some patients who used compression garment or had treatment for symptoms of edema did not comply with the ≥ 2 cm definition. Some women had manual lymphatic drainage as a preventive measure and this might partly explain the relative low prevalence of lymphedema in our study.

Many studies, including the present one, report that most cases of lymphedema develop during the first 2-3 years after primary treatment [17, 19]. Accordingly, a median observation time of nearly 4 years is considered sufficient for identification of the majority of lymphedema cases.

Increasing number of removed malignant lymph nodes was associated with lymphedema. Similar observations were seen in other studies [3, 9, 17, 19]. As the number of malignant nodes was statistically higher in the RM group, the higher prevalence of lymphedema in that group may partly be explained by the more advanced disease of the axilla. Other studies which did not find any significant association between the number of malignant lymph nodes and lymphedema had less variation of the number of malignant lymph nodes [5, 18]. Powell et al. [5] found that lymphedema risk was more closely tied to patient- and treatment-related factors than disease burden in patients with stage I-II breast cancer. The observed increasing BMI as a factor significantly associated with lymphedema has been reported in numerous other studies [18, 16].

Lauridsen et al. [10] described significantly better arm/shoulder function after BCT compared to RM. Ernst et al. [7] found no difference in impaired shoulder function between RM and BCT groups when impairment was defined as $\geq 20^\circ$ difference in mobility between the two arms. However, they found that *severe* impairment in abduction occurred more often in the RM group. Another study using a 15° difference as definition of impaired shoulder function [20], found no correlation between patients' self-report and clinical findings. These findings and ours make us conclude that 30° difference is a clinically more valid definition of arm/shoulder impairment.

Lauridsen et al. [10] emphasized that the dissection of the pectoral fascia during RM, sometimes caused adherences between the subcutaneous tissue and the underlying muscle. Such late post-operative late effects might explain the tightness in the chest wall when flexing the arm mainly reported by the patients in the RM group (16%). Radiotherapy-induced fibrosis located in the same tissue probably adds to the impairment of the shoulder.

In the present study decreasing number of lymph nodes removed was associated with impaired abduction, and probably related to the extended radiation field to the axilla in women with less than 10 nodes removed. This tendency suggests an increased risk of impaired shoulder function with an increased target field to the axilla, a finding confirmed in several studies [4, 5, 9]. Hence a complete, rather than a partial axillary dissection seems to result in less impairment in shoulder function.

Bentzen et al [21] estimated that 90% of late treatment effects in the shoulder's soft tissue developed during the first 3.9 years. We therefore conclude that the median observation time of 47 months in our study is sufficient for including the majority of those patients who develop decreased arm/shoulder function.

The relatively homogeneous surgical treatment to the axilla in the two groups, done by different surgeons at different hospitals, is considered a strength of our study. A compliance of 75% is fairly good, and the lack of significant differences in the attrition analysis implies that the results in the present study are representative of the entire population. A limitation in our study was the relatively low number of patients in the BCT group which was reflected in the wide CI in the regression analysis.

In breast cancer patients the prevalence of arm/shoulder problems can undoubtedly be reduced by using the sentinel node technique which has documented low rates of lymphedema and less morbidity [23]. This approach is, however, not applicable in patients in our study, where axillary lymph node metastasis necessitate an axillary lymph node dissection.

Our main conclusion is that the presence of lymphedema and arm/shoulder symptoms is significantly lower after BCT compared to RM, thereby indicating that the surgical intervention to the breast plays a role in the development of these late effects. Our results suggest that the performance of BCT should be encouraged when appropriate, to ensure a low prevalence of arm/shoulder morbidity and lymphedema.

5.5 References

- [1] Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
- [2] Lemieux J, Bordeleau LJ, Goodwin PJ. Medical, psychosocial, and health-related quality of life issues in breast cancer survivors. In: Chang AE, Ganc P, Hayes DF, et al., ed. *Oncology an evidence-based approach*. New York: Springer Science and Business Media; 2006. p.1836-58.
- [3] Kwan W, Jackson J, Weir LM, Dingee C, McGregor Greg, Olivotto IA. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: Prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2002;20:4242-48.
- [4] Nagel PHAF, Bruggink EDM, Wobbes T, Strobbe LJA. Arm morbidity after complete axillary lymph node dissection for breast cancer. *Acta Chir Belg* 2003;103:212-16.
- [5] Powell SN, Taghian AG, Kachnic LA, Coen JJ, Assaad SI. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1209-15.
- [6] Gerber L, Lampert M, Wood C, Duncan M, D'Angelo T, Schain W et al. Comparison of pain, motion, and edema after modified radical mastectomy vs. local exision with axillary dissection and radiation. *Breast Cancer Res Treat* 1992;21:139-45.
- [7] Ernst MF, Voogd AC, Balder W, Klinkenbijn JHG, Roukema JA. Early and late morbidity associated with axillary levels I-III dissection in breast cancer. *J Surg Oncol* 2002;79:151-55.
- [8] Meek AG. Breast radiotherapy and lymphedema. Review. *Cancer* 1998;83:2788-97.
- [9] Johansen J, Overgaard J, Blichert Toft M, Overgaard M. Treatment morbidity associated with the management of the axilla in breast-conserving therapy. *Acta Oncol* 2000;39:349-54.
- [10] Lauridsen MC, Christiansen P, Hesso IB. The effect of physiotherapy on shoulder function in patients surgically treated for breast cancer: A randomised study. *Acta Oncol* 2005;44:449-57.
- [11] Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Kreienberg R et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients - clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:275-86.
- [12] Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Review: Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:96-111.

- [13] Hayes S, Cornish B, Newman B. Comparison of methods to diagnose lymphedema among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:221-26.
- [14] Karges JR, Mark BE, Stikeleather SJ, Worrell TW. Concurrent validity of upper-extremity volume estimates: Comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement volume. *Phys Ther* 2003;83:134-45.
- [15] Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther* 2006;86:205-14.
- [16] Koul R, Dufan T, Russell C, Guenther W, Nugent Z, Sun X, Cooke AL. Efficacy of complete decongestive therapy and manual lymphatic drainage on treatment-related lymphedema in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67,3:841-46.
- [17] Schunemann H, Willich N. Lymphödeme nach Mammakarzinom Eine Studie über 5868 Fälle. (Lymphedema after treatment of cancer of the breast.) (In German with English abstract). *Deutsch Med Wschr* 1997;122:536-41.
- [18] Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, Vlastos G, Ames FC, Ross MI, et al. Long-Term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:543-49.
- [19] Kiel KD, Rademacker AW. Early-stage breast cancer: Arm edema after wide excision and breast irradiation. *Radiology* 1996;198:279-83.
- [20] Tengrup I, Tennvall-Nittby L, Christiansson I, Laurin M. Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer. *Acta Oncol* 2000;39:393-97.
- [21] Bentzen SM, Overgaard AM, Thames HD. Fractionation sensitivity of a functional endpoint: Impaired shoulder movement after post-mastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17,3:531-37.
- [22] Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The almanac trial. *J of the Natl Cancer Inst* 2006; 98:599-609.

5.6 Tables

5.6.1 Table I. Patient and Treatment Characteristics in the Surgery Groups

Characteristics	RM (N=189) <i>Median (Range)</i>	BCT (N=77) <i>Median (Range)</i>	P-value
Age	55 (35-75)	55 (30-71)	0.3
BMI (before surgery)	26 (19-45)	26 (20-49)	0.5
Observation time (months)	48 (32-87)	44 (34-84)	0.01
Lymph nodes removed	11 (5-35)	12 (5-21)	0.16
Malignant lymph nodes	2 (0-16)	1 (1-15)	0.02
	<i>N(%)</i>	<i>N (%)</i>	
Tumor: pT1	85 (45)	61 (79)	<0.001
pT2	104 (55)	16 (21)	
Manual dose planning	77 (41)	17 (22)	0.004
CT dose planning	112 (59)	60 (78)	
RT to axilla	44 (29)	13 (18)	0.08
RT to axillary apex only	108 (71)	59 (82)	
Got chemotherapy	153 (81)	60 (78)	0.58

5.6.2 Table II A and II B. Lymphedema, impaired shoulder function and other symptoms in the surgery groups

Variable	RM (n=189) N(%)	BCT (n=77) N(%)	P-value
Table II A. Findings from clinical examination			
Lymphedema	38 (20)	6 (8)	0.01
Lymphedema			
0-3 malignant nodes	18/118 (15)	5/59 (8)	
4-9 malignant nodes	15/63 (24)	1/17 (6)	
10-16 malignant nodes	5/8 (62)	0/1 (0)	
Flexion of arm ROM* reduction $\geq 30^\circ$	32 (18)	3 (4)	<0.01
Abduction of arm ROM reduction $\geq 30^\circ$	57 (32)	11 (16)	0.02
Table II B. Findings from questionnaire†			
Arm swelling	53 (28)	10 (13)	<0.01
Arm pain	59 (32)	10 (13)	<0.01
Shoulder pain	59 (32)	9 (12)	0.001
Arm stiffness	35 (19)	7 (9)	0.06
Shoulder stiffness	48 (26)	6 (8)	0.001
Arm function	105 (56)	25 (33)	0.001
Numbness in arm	42 (23)	13 (18)	0.32
Arm movement	60 (33)	9 (12)	0.001

* Range of Motion

† Scores indicate moderate/severe symptoms

5.6.3 Table III. Logistic regression analysis with lymphedema as dependent variable in relation to relevant variables

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
Age at survey	1.02	0.98-1.06	0.3			
Observation time	1.02	0.98-1.05	0.24			
BCT (ref)	1.00					
RM	2.98	1.2-7.37	0.02	2.98	1.16-7.67	0.024
CT dose planning (ref)	1.00					
Manual dose planning	1.57	0.81-3.0	0.18			
No of malignant lymph nodes	1.18	1.07-1.30	0.001	1.14	1.02-1.26	0.02
No of Lymph nodes removed	1.07	1.012-1.16	0.02	1.05	0.98-1.13	0.18
BMI	1.11	1.04-1.18	0.002	1.11	1.04-1.19	0.002
pT1 (ref)	1.00					
pT2	1.76	0.91-3.38	0.09			

5.6.4 Table IV. Logistic regression analysis of impaired shoulder function as dependent variable in relation to relevant variables

	Impaired Abduction						Impaired Flexion					
	Univariate analysis			Multivariate analysis			Univariate analysis			Multivariate analysis		
<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
Age	1.03	0.99-1.06	0.12				1.03	0.98-1.08	0.2			
Observation time	1.06	1.03-1.09	<0.001	1.06	1.02-1.1	<0.01	1.06	1.03-1.1	<0.001	1.04	0.99-1.08	0.07
BCT (ref)	1.00											
Mastectomy	2.38	1.16-4.88	0.02	2.18	1.00-4.74	0.05	4.93	1.4-16.6	0.01	4.05	1.13-14.4	0.03
CT dose planning (ref)	1.00											
Manual dose planning	2.67	1.5-4.73	0.001	0.9	0.39-2.07	0.8	5.2	2.5-12.1	<0.001	2.64	0.95-7.3	0.06
Malignant lymph nodes	0.97	0.91 -1.09	0.94				1.08	0.97-1.2	0.16			
Lymph nodes removed	0.89	0.83-0.96	0.004	0.91	0.85-0.99	0.02	0.95	0.87-1.04	0.26			
BMI	1.11	1.04-1.2	0.001	1.15	1.07-1.24	<0.001	1.1	1.03-1.19	0.007	1.12	1.03-1.2	<0.01
pT1 (ref)	1.00											
pT2	1.05	0.59-1.8	0.9				0.91	0.4-1.88	0.8			

Impaired shoulder function is defined as ROM reduction $\geq 30^\circ$

5.6.5 Table V. Symptoms related to different axillary radiotherapy

Variables	RT* to axillary apex (n=158) <i>N (%)</i>	RT to the entire axilla (n=52) <i>N (%)</i>	P-value
Impaired abduction	32 (20)	19 (37)	0.01
Impaired flexion	12 (8)	10 (19)	0.02
Self-reported shoulder stiffness	23 (14)	16 (29)	0.01
Lymphedema – yes	25 (15)	7(12)	0.6

RT* = Radiotherapy

6 Vedlegg

Vedlegg 1

Arm Problem Questionnaire--Detailed

Some women that had breast surgery with or without lymph node surgery later have persistent problems with their arm on the same side as their surgery. We would like to know if you have any of these problems and, if so, how serious these problems are.

Please circle the answer to the question that best fits how you feel.

All questions are related to the shoulder & arm on the side of the breast that you had your surgery.

- 1 On a scale of 1 to 5, how **swollen** is your **arm**?

My arm is **not swollen** 2 3 4 5 My arm is **very swollen**

- 2 On a scale of 1 to 5, how much **pain** do you have in your **arm**?

No pain in my arm 1 2 3 4 5 My arm is **very painful**

- 3 On a scale of 1 to 5, how much **pain** do you have in your **shoulder**?

No pain in my shoulder 1 2 3 4 5 My shoulder is **very painful**

- 4 On a scale of 1 to 5, how **stiff** is your **arm**?

No stiffness in my arm 1 2 3 4 5 My arm is **very stiff**

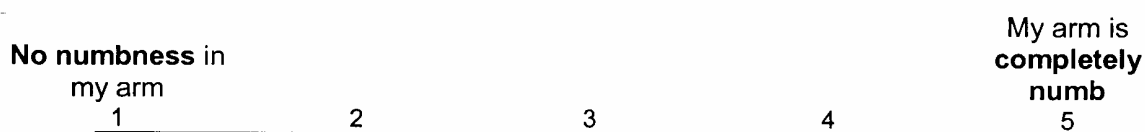
- 5 On a scale of 1 to 5, how **stiff** is your **shoulder**?

No stiffness in my shoulder 1 2 3 4 5 My shoulder is **very stiff**

6. On a scale of 1 to 5, how well can you use your arm in comparison to before your surgery?



7. On a scale of 1 to 5, how **numb** is your arm?

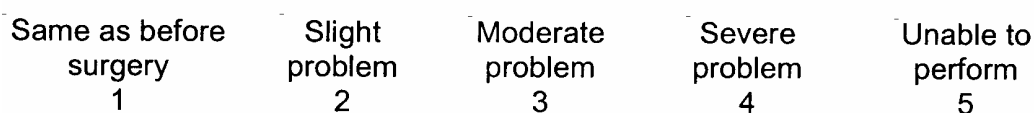


8. On a scale of 1 to 5, how well can you **move** your arm compared to before your surgery?

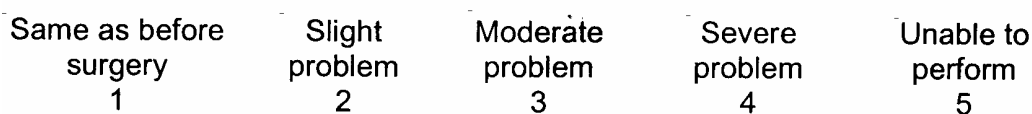


9. On a scale of 1 to 5, how well are you able to perform the following activities compared to before the breast surgery?

(a) Brush hair with the arm on the side of surgery



(b) Pull sweater over head



(c) Fasten bra

Same as before surgery 1	Slight problem 2	Moderate problem 3	Severe problem 4	Unable to perform 5
--------------------------------	------------------------	--------------------------	------------------------	---------------------------

(d) Do up back zipper

Same as before surgery 1	Slight problem 2	Moderate problem 3	Severe problem 4	Unable to perform 5
--------------------------------	------------------------	--------------------------	------------------------	---------------------------

(e) Reach over head

Same as before surgery 1	Slight problem 2	Moderate problem 3	Severe problem 4	Unable to perform 5
--------------------------------	------------------------	--------------------------	------------------------	---------------------------

10. What kind of treatment(s) have you had for the **swelling** of your arm?
Please circle all that you have used.

- a) None
- b) I use a compression sleeve
- c) Sequential compression pump
- d) Special exercises for my arm
- e) Other, please describe _____

11. What kind of treatment(s) have you had for pain or stiffness in your arm or shoulder?
Please circle all that you have had.

- a) None
- b) Stretching exercises
- c) Physiotherapy
- d) Massage therapy
- e) Other, please describe _____

12. What kind of treatment have you had to help you move your arm better?
Please circle all that you have used.

- a) None
- b) Physio-therapy
- c) Special exercises for my arm
- d) Massage Therapy
- e) Other, please describe _____

13. What kind of treatment have you had for pain in your arm or shoulder?
Please circle all that you have used.

- a) None
- b) Use painkillers:
Type and frequency _____
- c) Massage Therapy
- d) Physiotherapy
- e) Other, please describe _____

14. Has your arm been infected since you had breast surgery?

☐ Yes

☐ No

If yes, how many times _____

Vedlegg 2



50790

MAM 2004
Fysioterapi (arm/skulderplager)

Pasient nr **3 1 9**

Dato for utfylling:

		.			.		
--	--	---	--	--	---	--	--

Noen kvinner som har blitt operert for brystkreft, med eller uten fjerning av lymfeknuter i armhulen, får senere plager med armen på den siden de er operert.

Vi vil gjerne vite om du har noen av disse plagene og eventuelt hvor omfattende plagene er.

Sett et kryss i boksen som passer best for deg.

Alle spørsmålene gjelder skulder og arm på operert side.

1. På en skala fra 1 til 5, hvor mye **hevelse** har du i **armen**?

Jeg har **ikke**
hevelse i armen

1
☐

2
☐

3
☐

4
☐

Jeg har **mye**
hevelse i arme

5
☐

2. På en skala fra 1 til 5, hvor mye **smerte** har du i **armen**?

Ingen smerte
i armen

1
☐

2
☐

3
☐

4
☐

Armen er
svært smertefu

5
☐

3. På en skala fra 1 til 5, hvor mye **smerte** har du i **skulderen**?

Ingen smerte
i skulderen

1
☐

2
☐

3
☐

4
☐

Skulderen er
svært smertefu

5
☐

4. På en skala fra 1 til 5, hvor **stiv** er **armen din**?

Ingen stivhet
i armen

1
☐

2
☐

3
☐

4
☐

Armen er
svært stiv

5
☐

5. På en skala fra 1 til 5, hvor **stiv** er **skulderen din**?

Ingen stivhet
i skulderen

1
☐

2
☐

3
☐

4
☐

Skulderen er
svært stiv

5
☐

6. På en skala fra 1 til 5, hvor ubesværet kan du bruke **armen** din nå i forhold til før operasjonen?

Jeg kan bruke armen
like godt som før
operasjonen

1
☐

2
☐

3
☐

4
☐

Det er **mange tin**
jeg ikke kan bruk
armen til nå, som j
kunne før jeg ble
operert

5
☐



50790

Pasient nr

3	1	9
---	---	---

7. På en skala fra 1 til 5, hvor **nummen** er du i **armen**?

Ingen nummenhet
i armen

Armen er
fullstendig **numm**

1**2****3****4****5**☐☐☐☐☐

8. På en skala fra 1 til 5, hvor ubesværet kan du **bevege** armen din nå, sammenlignet med før operasjonen?

Jeg kan bevege armen
like ubesværet som
før operasjonen

Jeg kan **overhod**
ikke bevege arm
ubesværet

1**2****3****4****5**☐☐☐☐☐

9. På en skala fra 1 til 5, hvor lett er det å utføre følgende aktiviteter sammenlignet med før operasjonen?

Samme som før
operasjonen

Litt
problemer

Moderat
problem

Stort
problem

Ikke i stand
til å utføre

a) Børste håret med operert sides arm

☐☐☐☐☐

b) Dra en genser over hodet

☐☐☐☐☐

c) Ta på deg en bh

☐☐☐☐☐

d) Dra opp en glidelås bak på ryggen

☐☐☐☐☐

e) Strekke armen over hodet

☐☐☐☐☐

10. Hva slags behandling har du fått for **hevelsen** i armen din?

Sett et kryss i de boksene som passer for deg.

☐ Ingen☐ Lymfødembehandling☐ Bandasjering☐ Jeg bruker kompresjonsstrømpe☐ Pulsator☐ Spesielle øvelser for armen

11. Hva slags behandling har du fått for **smerte** eller **stivhet** i armen eller skulderen din?

Sett et kryss i de boksene som passer for deg.

☐ Ingen☐ Tøyningsøvelser☐ Fysioterapi☐ Massasje



50790

Pasient nr

3	1	8
---	---	---

12. Hva slags behandling har du fått for å **øke bevegeligheten** i armen?

Sett et kryss i de boksene som passer for deg.

- ☐ Ingen
- ☐ Fysioterapi
- ☐ Spesielle øvelser for armen
- ☐ Massasje

13. Hva slags behandling har du fått for **smerte i armen eller skulderen**?

Sett et kryss i de boksene som passer for deg.

- ☐ Ingen
- ☐ Smertestillende
- ☐ Massasje/øvelser
- ☐ Fysioterapi

4. a) Har du hatt infeksjon i armen din etter at du ble brystkreftoperert?

☐ Ja ☐ Nei

b) Hvis **Ja**, hvor mange ganger:

--	--

Vedlegg 3

Pas.nr:

Måling av fleksjon og abduksjon i skulder:

Dato:.....

Testet av.....

Måling av fleksjon og abduksjon i skulder:

Som utgangstilling skal pasienten sitte på høyderegulerbar stol/krakk med rett rygg og med armene hengende ned langs siden. Sjekk at hun balanserer godt på sitteknutene.

Ved fleksjon skal hun sitte med siden mot goniometeret. Reguler høyden på stolen slik at skulderen kommer i senter.

Ved abduksjon skal hun sitte med ryggen mot goniometeret, skulder i senter.

Instruer pasienten til å gjøre øvelsen rolig med strak albue. Unngå medbevegelser i ryggen.

Mål utslaget så nøye som mulig i forlengelsen av humerus. Angi bevegelsesutslaget i 5-graders intervall.

Mål begge skuldre.

Høyre:

Fleksjon:.....

Stramming/smerte: Skulder ☐ Axille ☐ Brystvegg ☐

Abduksjon:.....

Stramming/smerte: Skulder ☐ Axille ☐ Brystvegg ☐

Venstre:

Fleksjon:.....

Stramming/smerte: Skulder ☐ Axille ☐ Brystvegg ☐

Abduksjon:.....

Stramming/smerte: Skulder ☐ Axille ☐ Brystvegg ☐

Måling av rotasjon i skulder:

Pasienten sitter ved et bord eller benk med underarmen på gradskiven, albuen i sentrum.

Høyre:

Utadrotasjon:..... Stramming/smerte: ☐

Innadrotasjon:..... Stramming/smerte: ☐

Venstre:

Utadrotasjon:..... Stramming/smerte: ☐

Innadrotasjon:..... Stramming/smerte: ☐

Kommentarer:

Vedlegg 4

Instruksjon i måltaging og palpasjon

Pasienten sitter med armen som skal måles pronert

Start med høyre arm og deretter måler du venstre på samme måte

Start med å lag et merke rett over håndleddet dvs. rett nedenfor knoken på ulnare processus styloideus

Fortsett å sett merker oppover armen på de definerte punktene.

Ved omkretsmåling skal målbåndet ligge i kontakt med huden hele vegen uten å stramme. Man skal ikke se ”inndragning” der hvor målebåndet ligger.

Noter på målearket for hver måling du gjør

Konsistensen vurderes der hvor det er tydelig lymfødem. Trykk med flere fingre ned i vevet for å kjenne hvor hardt det er. Vurder ut fra kategoriene:

Normal(0)= normal konsistens

Løs (1)= mykt å ta på, ingen vesentlig motstand i vevet

Fast (2)= tydelig økt motstand i vevet

Hard(3)= stor motstand i vevet, lar seg i liten grad trykke ned

For å vurdere ødem i flanke/axillefold: Trykk i vevet for å vurdere konsistens. Se også på konturer og sammenlign med motsatt side.

Ødem i bryst hvor det er gjort brystbevarende vurderes på samme måte.

Noter ned (nederst på arket) hvis det er andre opplysninger du synes det er vesentlig å ha med.

Vedlegg 5

Pasnr:..... Tester:.....

Kartlegging av lymfødem overekstremitet

Dato for operasjon mnd. og år:.....

Operert side: høyre ☐ venstre ☐ Dominant arm: Høyre ☐ Venstre ☐

Har du lymfødem? Ja ☐ Nei ☐ Av og til ☐ Tidligere ☐ Hvis du har/har hatt lymfødemplager, hvor lenge etter opr. startet de (år).....

Var det noe spesielt som startet hevelsen i armen? Nei ☐ Ja ☐ Hvis ja, kryss av: Infeksjon i armen ☐ Tunge løft ☐ Vedvarende arbeid med armen ☐ Sportsaktivitet med mye bruk av arm ☐ Annet ☐ Beskriv.....

Bruker strømpe Ja ☐ Nei ☐ Av og til ☐ Hanske Ja ☐ Nei ☐ Av og til ☐

Pulsator Ja ☐ Nei ☐

Hvis du bruker strømpe, har du brukt strømpe siste døgn? Ja ☐ Nei ☐

Omkretsmål av begge armer:

Lengde av arm fra processus styloideus til øverste målepkt. (nr.6).....

Målepunkter	Hø	Ve	Kon.
1. Midt over håndbak			
2. Distalt for u. styloideus			
3. 15 cm proximalt for ulnare styloideus			
4. Distalt for albuefure			
5. Proximalt for albuefure			
6. 15cm proximalt for laterale epicondyl			

Konsistens: Normal(0), Løs(1), Fast(2), Hard(3). Se instruks neste side

Lymfødem i bakre axillefold/flanke: Ja ☐ Nei ☐ Konsistens (grad): ☐

Lymfødem i operert bryst (brystbevar.) Ja ☐ Nei ☐ ” ” ” : ☐

7 Kildeliste

Aaronsen NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Takeda F et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality- of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 85 (5):365-376

Antoniou A, Pharoah PD, Narod S (2003) Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *American Journal of Human Genetics* 72:1117-1130

Benestad HB, Laake P (2004) *Forskningsmetode i medisin og biofag*. Gyldendal Norsk Forlag, Oslo

Bentzen SM, Overgaard AM, Thames HD (1989) Fractionation sensitivity of a functional endpoint: Impaired shoulder movement after post-mastectomy radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 17:531-537

Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulsky DS, Lloyd SR, Shiimoto G (1997) Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast (FACT-B) quality of life instrument. *Journal of Clinical Oncology* 15:974-986

Brinton LJ, Lacey JR, Devasa SS (2002) Epidemiology of Breast Cancer. In: *Cancer of the Breast*, Donegan & Spratt (eds.). Saunders, Elsevier Science, St.Louis, USA

Brox JI, Brevik JI, Ljungren AE, Staff PH (1996) Influence of anthropometric and psychological variables pain and disability on isometric endurance of shoulder abduction in patients with rotator tendinosis of the shoulder. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine* 28(4):193-200

Burstein H, Winer EP. (2000) Primary care for survivors of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 342:1086-1094

Cancer in Norway 2005. (2006) Bray F.(red) Kreftregisteret, Oslo

Kreft i Norge 2004. (2005) Institutt for populasjonsbasert kreftforskning, Oslo

Domholdt E. (2000) *Physical Therapy Research. Principles and applications*. Saunders Company, Philadelphia, USA

Donegan WL, Spratt JS (2002) *Cancer of the Breast*. Saunders, Elsevier Science, St. Louis, Missouri, USA

Engel J, Kerr J, Schleisinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D (2003) Axillary surgery severely affects quality of life:results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 79:47-57

Engel J, Kerr J (2004) Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: Results of a 5-year prospective study. *Breast Journal* 10(3):223-231

Engeset A, Petlund CF (2000) *Lymfødem: Klinikk og behandling*. Gyldendal Akademisk, Oslo

Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL (2001) Review: Arm edema in breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute* 93(2):96-111

Ernst MF, Voogd AC, Balder W, Klinkenbijl JHG, Roukema JA (2002) Early and late morbidity associated with axillary levels I-III dissection in breast cancer. *Journal of Surgical Oncology* 79(3):151-155

Gajdosic RL, Bohannon RW (1987) Clinical measurement of range of motion. Review of goniometry emphasizing reliability and validity. *Physical Therapy* 67:1867-1872

Gerber L, Lampert M, Wood C, Duncan M, D'Angelo T, Schain W et al (1992) Comparison of pain, motion, and edema after modified radical mastectomy vs. local excision with axillary dissection and radiation. *Breast Cancer Research and Treatment* 21:139-145

Hirsch Fr, Carlstedt E, Hansen HH (1998) *Onkologi* Munksgaard, København

Højris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J (2000) Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. *Acta Oncologica* 39(3):355-372

Johansen J, Overgaard J, Blichert Toft M, Overgaard M (2000) Treatment morbidity associated with the management of the axilla in breast-conserving therapy. *Acta Oncologica* 39(3):349-354

Johansson K, Ingvar C, Albertsson M, Ekdahl C (2001) Arm lymphedema, shoulder mobility and muscle strength after breast cancer treatment – A prospective 2-year study. *Advances in Physiotherapy* 3:55-66

Johnston SRD, Swanton C (2006) *Handbook of Metastatic Breast Cancer*. Informa Healthcare, London, UK

Karges JR, Mark BE, Stikeleather SJ, Worrell TW (2003) Concurrent validity of upper-extremity volume estimates: Comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement volume. *Physical Therapy* 83(2):134-145

Kiel KD, Rademacker AW (1996) Early-stage breast cancer: Arm edema after wide excision and breast irradiation. *Radiology* 198:279-83

Kwan W, Jackson J, Weir LM, Dingee C, McGregor Greg, Olivotto IA (2002) Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: Prevalence and impact on quality of life. *Journal of Clinical Oncology* 20(20):4242-4248

Kåresen R, Landmark F (2000) Kreftopererte kvinners psykiske, sosiale og økonomiske forhold. Tidsskrift for den Norske Lægeforening 120:2741-2748

Kåresen R, Wist E (2000) Kreftsykdommer-en basisbok for helsepersonell. Gyldendal Akademisk, Oslo

Lauridsen MC, Christiansen P, Hesselv IB (2005) The effect of physiotherapy on shoulder function in patients surgically treated for breast cancer: A randomised study. Acta Oncologica 44:449-457

Leitch AM (2002) Screening for Breast Cancer. In: Cancer of the Breast, Donegan & Spratt (eds.). Saunders, Elsevier Science, St.Louis, USA

Lemieux J, Bordeleau L.J, Goodwin P.J (2006) Medical, psychosocial, and health-related quality of life issues in breast cancer survivors. In: Oncology An Evidence-Based Approach, Chang AE, Ganc P, Hayes DF, Kinsella T.J. et al. (eds.). Springer Science and Business Media, Inc. New York, USA, p1836-1858.

Levitt PM, Guralnik ES, Kagan AR, Gilbert ES (1990) Boken om kreft. Universitetsforlaget, Oslo

Lindskog BI (1998) Universitetsforlagets Store medisinske ordbok. Universitetsforlaget, Oslo

Lund E, Bakken K, Dumeaux V, Andersen V, Kumle M (2007) Hormone replacement therapy and breast cancer in former users of oral contraceptives – The Norwegian women and cancer study. International Journal of Cancer 121(3):645-648

Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM et al. (2006) Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The almanac trial. Journal of the National Cancer Institute 98 (9):599-609

Megens M, Harris SR, Kim-Sing C, McKenzie D (2001) Measurement of Upper Extremity Volume in Women After Axillary Dissection for Breast Cancer Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 82:1639-1644

Mortimer PS (1998) The pathophysiology of lymphedema. Cancer 83:Suppl.802

NBCG – Norsk Bryst Cancer Gruppe Lokalisert juni 2007; Internet-communication: <http://www.nbcg.net/>

Neal AJ, Hoskin PJ (1994) Clinical Oncology: A Textbook for students. Little Brown and Company, Boston, USA

Norkin CC, White DJ (2003) Measurement of Joint Motion. Davis Company, Philadelphia, USA

Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J (1997) Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 337:949-955

Petrek JA, Helan MC (1998) Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer* 83:2776-2781

Powell SN, Taghian AG, Kachnic LA, Coen JJ, Assaad SI (2003) Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 55(5):1209-15

Reitan AM, Schjølberg TK (2004) Kreftsykepleie Pasient-utfordring-handling. Akribes Forlag, Oslo

Roddie IC (1990) Lymph transport, Mechanisms in peripheral lymphatics. *News in Physiological Sciences* 5:85-89

Schunemann H, Willich N (1997) Lymphödeme nach Mammacarzinom Eine Studie über 5868 Fälle. (Lymphedema after treatment of cancer of the breast.) (In German with English abstract). *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 122:536-541

Sugg SL, Donegan WL (2000) Staging and prognosis. In: *Cancer of the Breast*, Donegan & Spratt (eds.). Saunders, Elsevier Science, St.Louis, USA

Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J (2006) Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Physical Therapy* 86 (2):205-214